

UNIVERSITE RENE DESCARTES
U.E.R. - COCHIN - PORT-ROYAL

Paris
1971

ANNEE 1971

N°

THESE **91**
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Joëlle GUYOT

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

Née le 20 Novembre 1937 au HAVRE (Seine maritime)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CARYOTYPE 46XX

ET

PHENOTYPE MASCULIN

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS "D'HOMMES XX"

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR ROSSIER

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

THESE

LE

MEDICALINE

1846

JOY

46

THE

1846

MASS (U)

1846

1846

1846

PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES
U.E.R. - COCHIN - PORT-ROYAL

ANNEE 1971

Nº

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
PAR

Joëlle GUYOT

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

Née le 20 Novembre 1937 au HAVRE (Seine maritime)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CARYOTYPE 46XX
ET

PHENOTYPE MASCULIN

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS " D'HOMMES XX "

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR ROSSIER



A mon Père,

A ma Mère,

En témoignage de mon immense gratitude
et de ma tendresse .

A ma soeur et à mon beau-frère,

A ma grand'mère .

A tous ceux qui me sont chers .

A la mémoire de mon Grand - Père,

le Docteur Francisque GUYOT ,

A la mémoire de mon Grand - Oncle,

François CANAC

Directeur du Centre de Recherches Scientifiques de MARSEILLE.

A Monsieur le Professeur A. R O S S I E R

Médecin de l'Hôpital Saint Vincent de Paul

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse,

Pour l'accueil bienveillant qu'il m'a toujours
réserve dans son service et les encouragements
qu'il m'a constamment prodigués .

Pour la qualité et l'organisation de son enseignement.

Qu'il veuille bien recevoir l'expression de ma
profonde reconnaissance et de mon plus
grand respect .

A Monsieur le Professeur Agrégé J.C. J O B

Médecin des Hôpitaux ,

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse .

Il a été un guide précieux par la richesse
de son enseignement et la rigueur de sa
pensée,

Qu'il veuille trouver ici l'expression de mon
respectueux dévouement et de ma reconnaissance .

A Monsieur le Professeur Agrégé CANLORBE,

Médecin de l'Hôpital Saint Vincent de Paul,

Qui a bien voulu me confier l'une des observations
de cette thèse,

C'est dans son service que j'ai appris mes premières
notions d'endocrinologie infantile ,

En témoignage de ma vive reconnaissance pour son
enseignement .

A Monsieur le Professeur C H I C O T

Chirurgien de l'Hôpital Trousseau,

Dont l'amicale bienveillance et les précieux conseils
m'ont toujours été d'un grand secours .

En témoignage de mon admiration et de ma respectueuse
affection .

A Monsieur le Professeur S. T H I E F F R Y ,

Médecin de l'Hôpital St Vincent de Paul,

Qui a bien voulu m'accueillir parmi ses élèves .

Au moment décisif de mon orientation, il a eu la bonté
de m'entourer des conseils de sa grande expérience.

Qu'il trouve ici l'expression de ma très vive reconnaissance
et de mon respectueux attachement .

A mes Maîtres d'Externat ;

Monsieur le Professeur M. LELONG,

Monsieur le Professeur Agrégé VIALATTE,

Monsieur le Professeur Agrégé ALAGILLE,

Monsieur le Professeur BRISSAUD,

Madame le Docteur AUBRY,

Monsieur le Professeur MALLET .

En témoignage de mon profond respect

et de ma reconnaissance pour l'enseignement

précieux que j'ai recueilli auprès d'eux .

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux de PARIS ;

Monsieur le Professeur Agrégé PAUPE, Médecin des Hôpitaux,
Monsieur le Docteur MEYER, Médecin-Assistant des Hôpitaux,
Monsieur le Docteur HABIB, Médecin-Assistant des Hôpitaux,
Monsieur le Docteur REPESSE, Médecin des Hôpitaux,
Monsieur le Professeur Agrégé RIBIERRE, Médecin des Hôpitaux,
Monsieur le Docteur ARTHUIS, Médecin-Assistant des Hôpitaux,
Monsieur le Professeur LYON, Médecin des Hôpitaux,
Monsieur le Docteur VASSAL, Médecin-Assistant des Hôpitaux,

Qui m'ont prodigué, avec bienveillance, leur enseignement.

En témoignage de mon attachement et de ma gratitude .

A Monsieur le Docteur Jean-Claude T U R P I N ,
Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux,

Qui m'a aimablement conseillée au cours de la
réalisation de ce travail,

Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de
mon amitié .

A tous ceux qui m'ont fait bénéficier
de leur enseignement au cours de mes études,
en particulier à mes conférenciers d'externat
et du certificat de pédiatrie .

En hommage reconnaissant .

I N T R O D U C T I O N

Il est admis que dans l'espèce humaine la différenciation en tissu gonadique mâle de la gonade primitive indifférenciée, nécessite un caryotype comportant un chromosome sexuel Y .

L'existence d'individus au phénotype mâle ayant un caryotype XX vient-elle remettre en cause le rôle déterminant du chromosome Y dans la différenciation sexuelle ?

Le présent travail a pour but de poser cette question à propos de deux observations et de la discuter à la lumière des faits rapportés dans la littérature .

Nous envisagerons uniquement le cas des sujets à caryotype XX et de phénotype complètement masculin, c'est à dire ayant un orifice urétral en place, un développement sensiblement normal de la verge et du scrotum, et des gonades intrascrotales dont la structure histologique comporte des tubes séminifères .

Nous en excluons par contre les sujets ambigus, même ceux à phénotype masculin prédominant, c'est à dire ayant un hypospadias avec ou sans ectopie testiculaire .

Nous excluons également de cette étude le cas des hermaphrodites vrais .

En comparant les diverses observations de la littérature avec celles que nous rapportons, nous tenterons d'établir les caractéristiques morphologiques endocriniennes et histologiques des "hommes XX" .

Puis, après un bref rappel de la physiologie de la différenciation sexuelle, des caractères morphologiques des gonosomes et du rôle qui leur est attribué à l'heure actuelle, nous envisagerons les diverses hypothèses qui peuvent être soulevées pour expliquer la formation de tissu testiculaire et l'induction de gonophores et d'organes génitaux externes masculins en l'absence apparente de chromosome Y .

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

B ... Pascal

Le malade, né le 27 Février 1954 est vu pour la première fois à l'âge de 16 ans 1/2 à l'Hôpital Saint Vincent de Paul (Docteur JOB, Service du Professeur RISSIER) en raison

- . d'une protéinurie découverte fortuitement,
- . de la petite taille des testicules contrastant avec un développement important de la verge et de la pilosité pubienne .

Deuxième enfant d'une fratrie de deux .

Sa mère était âgée de 26 ans à sa naissance .

Pas de notion d'avortement antérieur .

L'enfant est né au terme d'une grossesse normale .

Il pesait 3,500 kg.

La croissance staturo-pondérale a été normale .

Il n'y a pas de notion d'anomalies génitales ni d'ambiguités dans la famille, ni d'anomalies chromosomiques connues.

EXAMEN CLINIQUE

Morphologie générale : 163 cms

63 kg.

Garçon d'apparence normale très musclé

Scoliose importante . d'aspect non gynoïde

Caractères sexuels secondaires :

Pilosité pubienne P 3 P 4 (échelle de Tannes)

Pilosité axillaire A 2 (" " ")

moustache

acné

voix masculine

pas de gynecomastie

. Caractères sexuels primaires :

verge volumineuse de 12 cms de long,
scrotum normal
testicules petits 20 x 30 mm de consistance normale
épididyme perçu .

. Comportement sexuel non précisé .

. Par ailleurs :

T.A. = 12 - 6
examen viscéral normal
fosses lombaires libres
pas de troubles urinaires, pas d'oedèmes,
examen neurologique normal
champ visuel normal au doigt
vision des couleurs normale .

. Quotient intellectuel : âgé de 16 ans, il est

en classe de 3ème moderne, avec une scolarité
moyenne .

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

. Age osseux : 17 ans à la main
16 ans au coude .

. Crâne : Calcifications des ligaments intercli-
noïdiens - asymétrie de la selle turcique
dont le plancher est plus bas à droite
qu'à gauche .
Tomographies de la selle turcique : normales.

. Brachymésophalangie du cinquième doigt .

- Explorations rénales :

Protéinurie découverte lors d'un examen systématique
d'urine en Septembre 1969.

Un Bilan fait précédemment montrait que cette protéi-
nurie était apparemment isolée .

Compte d'Aadis normal

Protidémie, électrophorèse des protéines, lipidémie
et Cholestérolémie normales .

U.I.V. normale

Azotémie et Clearance de la créatinine normales .

Une épreuve d'orthostatisme a précisé le caractère permanent de cette protéinurie .

Un nouveau bilan pratiqué (Service du Professeur ROYER, Hôpital des Enfants Malades) en Juillet 1970 montre :

Une protéinurie de l'ordre de 1,50 g/24 h.

Une hématurie microscopique discrète

66.000 hématies/minute .

Un culot urinaire stérile .

Dans le sang :

Un taux de protides de 63 g/litre avec répartition normale des différentes fractions .

. Albumine :	63,2 %
	1,9 %
	9,8 %
	10,7 %
	14,4 %

- Lipides totaux à 9 g/l.

- Cholestérol : 1,35 g/l.

- Absence d'anémie

- Fonctions rénales paraissant normales

Azotémie : 0,35 g/l.

- De plus clearance créatinine 84 ml/min./1,73 m²

- Concentration des urines à 1030.

- Epreuve de dilution non pratiquée .

- Ponction biopsie rénale :

" Le fragment de corticale prélevé est de petite taille.

7 glomérules sont visibles et ils sont inégalement atteints . 3 glomérules présentent une prolifération intense des cellules endocapillaires associée à un épaississement de toutes les parois, dû à un dépôt intermembrano-endothélial .

Au niveau des autres glomérules, la prolifération est beaucoup plus discrète. Certaines parois sont intactes d'autres, rares, présentent un dépôt intermembrano -

endothélial. Interstitium, tubes et vaisseaux sont normaux .

En conclusion : glomérulonéphrite membrano proliférative .

L'irrégularité de l'atteinte glomérulaire fait évoquer une néphropathie typique .

- Etude endocrinologique :

Pour un volume urinaire de 1110 cc/24 h. et 1,55 g de créatinine,

le taux de 17 C.S. est de 5,5 mg/24 h.

(limite inférieure à oa normale)

le taux des 17 O.H. est de 4,5 mg/24 h.

La chromatographie des 17 C.S. montre 0,5 mg de (normaux) dehydroépiandrosterone, 3,5 mg d'androstérone et d'étiocolanolone et 1 mg de 17 C.S. oxygénés en 11 .

Le taux d'oestriol est de 5μ g/24 h.

Le taux d'oestrone + oestradiol : 5μ g/24 h.

Le taux de F.S.H. compris entre 10 et 25 U.S.

Epreuve de freination stimulation par Dexamethasone 3 mg/j. pendant sept jours et Gonadotrophines chorioniques 5.000 U/j. les trois derniers jours de l'épreuve .

Pour un volume urinaire de 1890 cc/24 h., 1,70 g de créatinine, on obtient les chiffres suivants :

17 OH = 1,5 mg/24 h.

Androstérone + étiocolanolone 2 mg/24 h.

oestriol : 10μ g oestrone + oestradiol : 5μ g

Réponse testiculaire nulle s'accordant au diagnostic de syndrome de Klinefelter

Compte-rendu anatomo-pathologique de la biopsie testiculaire

Docteur LE TAN VINH - 5 Janvier 1971

La coupe de biopsie testiculaire comporte environ une trentaine de sections de tubes séminifères . La plupart de ces derniers sont atrophiques et présentent une hyalinisation très nette de leur revêtement . De rares tubes séminifères sont un peu plus volumineux et bordés par des cellules de Sertoli . On n'y voit aucune cellule de la série séminale . Entre les tubes, on voit par place quelques amas de cellules interstitielles de Leydig .

L'image histologique est en faveur d'un syndrome de Klinefelter .

- Etude cytogénétique

(Docteur de GROUCHY)

Sexe chromatinien : 40 %

Caryotype : 46 , XX

Leucocytes : 20 cellules examinées XX

Fibroblastes : 95 cellules examinées XX

Pas de chromo-Y en fluorescence .
some

Famille :

Frère 46 X Y

Mère 46 XX

Aucune anomalie visible

Pas d'étude des groupes Xg chez le proposant ,
ni chez ses parents .

..... OBSERVATION N° 2

V ... Cilles

(Observation publiée par GROUCHY (J. de), CANIVET (J.),
CANLORBE (P.), MANTEL (O.) PRITOUT (M.) BORNICHE (P.) ;
Ann. Gen. 1967, 10-193.)

Le malade est né le 23 Juillet 1951 .

Il est adressé à la consultation du Professeur
CANLORBE (Hôpital Saint Vincent de Paul) à l'âge de 14 ans $\frac{1}{2}$
pour retard scolaire et obésité .

On note qu'il s'agit d'un enfant unique . Sa mère
était âgée de 23 ans à sa naissance . Il n'y a pas de notion
d'avortement antérieur . La grossesse a été normale, sans aucun
traitement. L'enfant est né quinze jours avant terme et a crié
immédiatement . Le poids de naissance est de 2,700 kgs .

La croissance staturo-pondérale est ensuite normale.
Le développement psycho-moteur un peu retardé . L'enfant parle
mal et tard, vers l'âge de cinq ans, et est un peu maladroit .

Dans les antécédents familiaux, on apprend que le
père, 39 ans, a eu une puberté normale, à un âge qui n'est pas
précisé . Il a deux frères mariés, dont un n'a pas d'enfant
et trois soeurs mariées, dont l'une n'a pas d'enfant .

La mère a 38 ans ; elle a deux soeurs qui ont des
enfants et a un déficit intellectuel notable .

Il n'y a pas de notions d'anomalies génitales ni
d'ambiguïtés dans la famille, ni d'anomalies chromosomiques
connues .

- EXAMEN CLINIQUE

Morphologie générale :

Harmonieuse, en dehors d'une légère surcharge pondérale .

Poids : 52,7 kg, ce qui représente + 25 %

Taille : 152 cms, ce qui représente - 3 % .

Traits peu "marqués" .

Pas de dysmorphies, hormis de nombreux naevi pigmentaires et taches pigmentaires sur l'épaule droite .

- Caractères sexuels secondaires :

A 14 ans 6/12 pilosité pubienne P 2

pilosité axillaire A 1

(échelle de Tanner)

A 15 ans 10/12 pilosité pubienne P 4

pilosité axillaire A 3

Pas de gynécomastie vraie mais infiltration graisseuse avec petits nodules glandulaires bilatéraux .

- Caractères sexuels primaires :

Verge : 8 cms de long à 15 ans m10/12

Testicules petits

Comportement sexuel non précisé par le sujet .

- Le bilan intellectuel est fait en Orientation, où l'on trouve un Q.I. global de 91.

Par ailleurs :

- l'examen viscéral est normal

- la vision des couleurs est normale .

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Ils donnent les résultats suivants :

- Age osseux : égal à 13 ans 9/12, c'est à dire voisin de l'âge chronologique .
- Etude endocrinologique :

Pour un volume urinaire de 900 cc/24 h. et 1,25 g de créatinine :

- . le taux des 17 C.S. urinaires est de 3 mg/24 h.
- . le taux des 17 O.H. urinaires de 4,5 mg/24 h.
- . la chromatographie des 17 C.S. montre des traces de DHA, 1,5 mg d'androstérone et d'étiocolanolone et 0,5 mg de 17 CS oxygénés en 11 .
- . le taux de F.S.H. est compris entre 5 et 25 U.S.

- Epreuve de freination stimulation

- . Après 1,5 mg de Dexaméthasone pendant 5 jours, pour un volume urinaire de 1150 cc/24 h. :
créatinine : 1,36 g. - androstérone + étiocholanolone : 1,5 mg/24 h. - oestrogènes : 0 .

puis sous dexamethasone (1,5 mg/j.) + Gonadotrophies chorioniques 5.000 U/j. pendant trois jours .

pour un volume urinaire de 1280 cc/24 h. et 1,58 g de créatinine : androstérone + étiocholanolone : 3 mg/24 h.
oestriol 5 μ g/24 h. *
oestrone + oestradiol : 5 μ g/24 h.
17 O.H. : 1 mg/24 h.

* μ g = microgramme .

Compte-rendu histo-pathologique des biopsies testiculaires

droite et gauche

(Docteur GUBLER)

Les biopsies testiculaires droite et gauche sont pratiquement superposables, montrant des lésions gonadiques évocatrices d'un syndrome de Klinefelter, plus évoluées sur le testicule droit et plus caractéristiques sur le testicule gauche. On observe, en effet, des tubes séminifères, dont les basales sont épaissies et hyalines, tandis que le tissu séminal est plus souvent réduit à son syneitium sertolien. On y retrouve tout de même quelques spermatogonies et de rares spermatocytes. A côté de ces tubes reconnaissables, d'autres sont réduits à leur seule basale hyperplasique, les oellules de Sertoli ayant disparu. Il existe d'ailleurs des aspects de transition entre ces tubes en sclérose hyaline complète, et les tubes relativement conservés avec des images de fibrose "en étoupe" à l'intérieur des tubes.

L'interstitium n'est pas moins pathologique avec des lésions apparaissant très bien sur les colorations tri-chromiques. Il est le siège d'une hyperplasie leydigienne considérable se traduisant par des travées ou des nodules de grosses cellules à cytoplasme clair, parfois spongiocytaire. Mais ces éléments leydigiens hyperplasiques, en nombre, sont également plus volumineux que normalement, totalement dépourvus de cristalloïde formant une nappe continue. On peut y découvrir en outre, plaqués contre la membrane nucléaire, des corpuscules chromatinien triangulaires ou en croissant, qui ne sont sûrement pas des artefacts mais des corpuscules de Barr.

Les vaisseaux de cet interstitium sont normaux en nombre, possédant peut-être une paroi hyperplasique et fibreuse.

C o n c l u s i o n : lésions testiculaires identiques des deux côtés et très caractéristiques d'un syndrome de Klinefelter.

Dosage de G_6 P D normal .

- Etude cytogénétique (Docteur de GROUCHY)

frottis buccal : 20 % de corps de Barr

caryotype : 46,XX - fait sur :

- . leucocytes
- . biopsie testiculaire
- . peau

- Groupes sanguins :

Le proposant et sa mère sont X g (a +)

exclusion de paternité, donc l'étude du père est sans intérêt .

- Dermatoglyphes

boucle radiale à chaque index

pli palmaire unique bilatéral .

Epreuves de freination - stimulation par Dexamethasone et

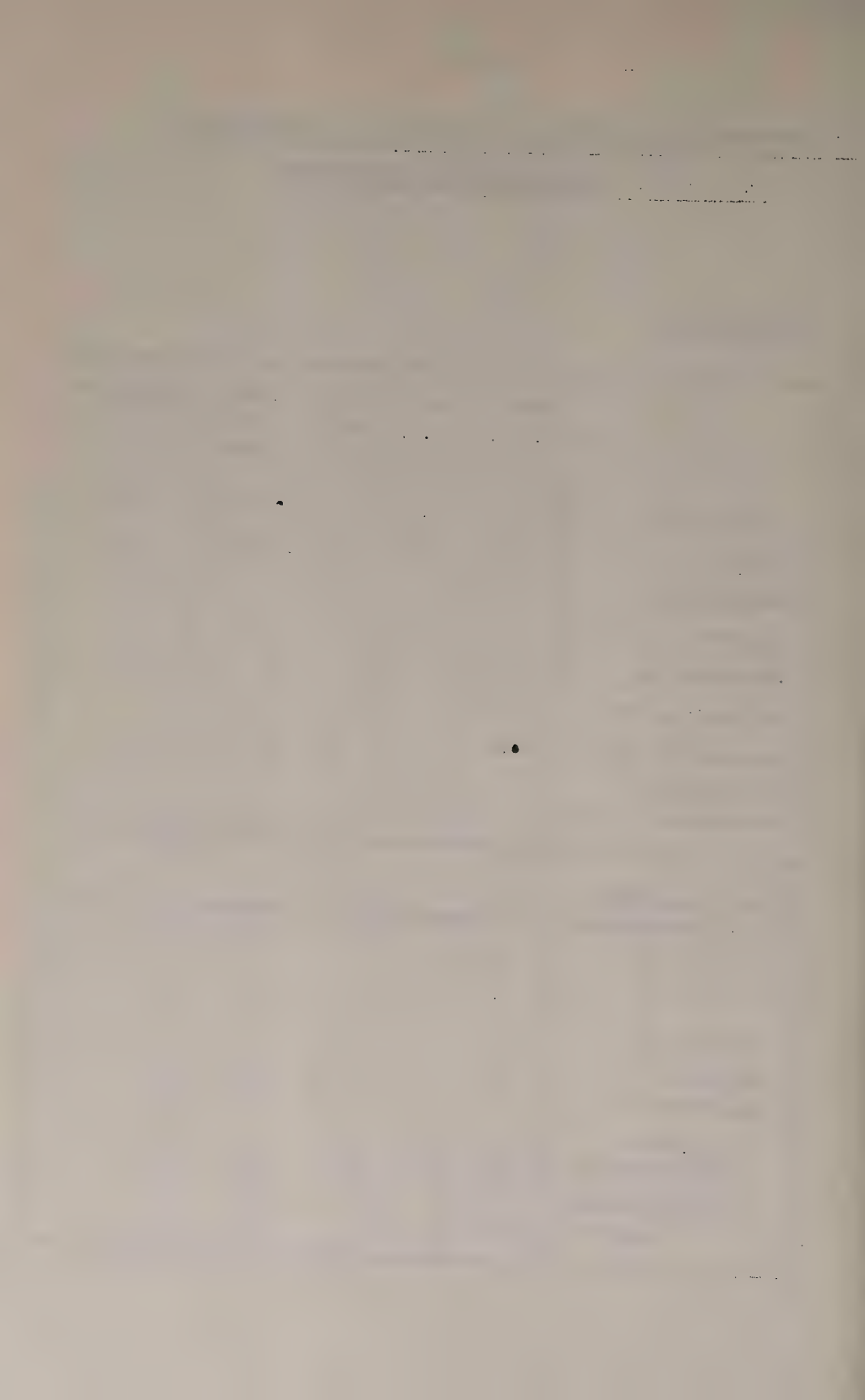
Gonadotrophines chorioniques

C A N I V E T

	base	Dexa	Dexa + H.C.G.	ACTH I.V.	Métapirone
17 C.S. mg	8			13,80	18,05
17 O.H. mg	5	1,2	1,2	13,90	12,60
OEstriol μ g			5		
OEstrone + OEstradiol μ g			5		
Folliculine mg	5				
Pregnandiol mg	0,5		0,5		
Androstérone + Etiocolanolone mg		0,7	1,4		

Enfant B ... Pascal

17 C.S. mg	5,5				
17 O.H. mg	4,5		1,5		
OEstriol μ g	5		10		
OEstrone + OEstradiol μ g	5		6		
Androstérone + Etiocolanolone mg	3,6		2		
Dehydroépiandros- térone mg	0,5				



S E B A O U N

<u>- Premier Cas</u>	<u>Base 24 h.</u>	<u>Stimul. 24 h.</u>
17 C S mg	1	
17 O H mg	2,5	0,7
OEtolol mcg		10
Oestrono + oestradiol mcg		
Folliculine	10	
Androstérone + étiocholanolone mg		1,5
Testostérone (mcg)		48
Epistotostosterone (mcg)		22
<u>Deuxième cas</u>	<u>Base 24 h.</u>	<u>Freination</u> <u>Stimulation</u>
17 C S mcg	7,9	
17 O H	5,7	
Oestrogènes totaux	3,4	8
Pregnandiol	0,5	0,5
Fractionnement 17 CS taux 6,4 mg/24 h. Etiocholanolone 36 % Androstérone 3,5 % D H A 14,5 % 11 oxy. 46 % Testérone plasmatique base 0,24 / mcg / 100 ml. ap. H.C.G. 0,28/mcg/100 ml.		

<u>Enfant V ... Gilles</u>	base	Dexa + H.C.G.
17 C.S. mg	3	
17 O.H. mg	4,5	1
OEstriol μ g		5
OEstrone oestradiol μ g		5
Androstérone + étiocholanolone mg	1,5	3

CARACTERES CLINIQUES

BIOLOGIQUES

ET

HISTOLOGIQUES

DES

"HOMMES XX"

Nos deux cas se rapprochent de 17 cas analogues (14 - 110 - 20 - 106 - 76 - 88 - 125 - 11 - 3 - 100 - 79 - 58), publiés jusqu'à ce jour dans la littérature (Voir tableau).

En pathologie animale, HARD (57) rapporte le cas d'un porc infertile ayant des testicules intra-scrotaux de taille pratiquement normale, aucune formation femelle au niveau des gonoductes ou des gonades et un caryotype homogène 38 XX dans les cellules sanguines et la peau. La biopsie des testicules révélait une atrophie modérée des tubes, sans hyalinisation de la membrane basale, une hyperplasie modérée des tubes et l'absence de spermatogonies .

Peut-on individualiser un syndrome particulier aux "hommes XX" ?

Il n'y a pas de facteurs étiologiques évidents . L'âge maternel moyen est de 28 ans, le taux de consanguinité ne paraît pas augmenté ; mais la recherche de celle-ci n'est mentionnée que dans 5 cas .

La taille des sujets est moyenne dans la moitié environ des cas . Chez deux sujets de LINDSTEN (76), elle est très inférieure à la moyenne (1 m 54 et 1 m 51) . Dans les deux observations de SEBAOUN (100) et nos propres cas, elle est petite pour un sujet masculin (1 m.56 et 1 m.63).

Le poids est en rapport avec la taille .

La morphologie est normale . La musculature bonne. La carrure, le plus souvent normale, parfois athlétique. On note dans deux cas (11 - 79) une répartition gynoïde de la graisse . Ailleurs, des traits peu marqués, voire féminins, mais cela n'est pas constant .

Il n'y a pas de dysmorphie .

Une gynecomastie est relevée dans six cas (20 - 106 - 125 - 100) . Dans les deux cas de COURT BROWN (20), il est difficile toutefois de préciser s'il ne s'agit pas d'adipomastie.

Dans 4 cas (11 - 14 - 100 et Obs.N°2), l'intelligence est considérée comme inférieure à la normale . Dans trois cas (N°20-76) le niveau intellectuel n'est pas précisé . Ailleurs, il est considéré comme normal .

CARACTÈRES SEXUELS PRIMAIRES

Dans un seul cas (110), les testicules à l'âge adulte sont de volume normal . Tous les autres sujets étudiés ont des testicules de petite taille, le plus souvent mous, peu sensibles .

Il n'y a pas, par définition, dans le syndrome étudié, d'ambiguïté sexuelle : la verge et le scrotum sont, dans la majorité des cas, normaux . On note seulement, dans cinq cas, une hypoplasie pénienne discrète . Il n'y a pas d'hypospadias .

Epididymes, déférents, prostate sont parfois atrophiques, mais présents .

La vérification des gonades au cours des biopsies a montré que macroscopiquement, il ne s'agissait pas d'ovotestis, mais de testicules véritables .

La laparoscopie n'a été effectuée que deux fois (CHAPELLE et LINDSTEN 14 et 76). Elle a éliminé la présence de dérivés mullériens et d'ovaires au niveau de la cavité pelvienne.

L'urethrographie s'est révélée normale dans le seul cas où cet examen est mentionné (11).

CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES

Les caractères sexuels secondaires sont relativement normaux :

- pilosité pubienne normale, parfois abondante .
La répartition de type masculin n'est précisée que dans deux cas .
- pilosité axillaire réduite dans la majorité des cas .
- barbe en général peu abondante, absente dans le cas de LA CHAPELLE . Les malades ne se rasent que deux à trois fois par semaine .

La puberté s'est produite spontanément entre 14 et 17 ans . L'activité sexuelle est souvent difficile à faire préciser . La libido semble diminuée dans la moitié des cas . Chez l'un des malades de SEBAOUN (100), âgé de 32 ans, on note une impuissance progressive . La réalité d'éjaculations a été précisée dans trois cas . Tous les sujets mariés sont stériles .

AFFECTIONS ASSOCIÉES

Il faut noter :

- l'existence de scoliose dans deux cas (HAROLD - 58 et notre deuxième cas).
- d'affection rénale dans deux cas :
 - . petit rein droit atrophique (HAROLD, 58),
 - . néphropathie lupique (notre premier cas).
- un aspect évoquant une hypothyroïdie (CANIVET, 11)

- Anomalies rencontrées dans la famille :

- puberté tardive (CHAPELLE - 14)
- eunuchoidisme (THERKELSEN - 110)

L' ETUDE BIOLOGIQUE

a été faite dans 13 observations (Voir tableau).

- Le taux des 17 cétostéroïdes urinaires est généralement bas, situé entre 4 et 10 mg/24 h.
- Le taux des 17 O.H. est normal, situé entre 2,5 et 16 mg/24 h. Il en est de même de leur réponse à l'A.C.T.H. et à la métopirone (100).
- Les oestrogènes urinaires ont été dosés dans 8 cas avec un taux presque nul d'oestradiol, faible d'oestrone et d'oestriol reflétant l'insuffisance du tissu leydigien .
- Le test de stimulation par la gonadotrophine chorionique sous freinage par Dexaméthasone n'a été effectué que dans les cas de CANIVET (11) et de SEBAOUN (100) et dans nos observations : la réponse des oestrogènes et des androgènes est nulle ou presque nulle, confirmant l'anomalie du tissu leydigien .
(tableaux p.13 et 14)
- Le taux de F S H est élevé dans la majorité des cas, dépassant 100 unités souris dans le cas de STRANCH (106), 200 U.S. dans un cas de SEBAOUN (100). Le taux est normal dans le second cas de SEBAOUN (100), celui d'HAROLD (58) et nos deux observations.
- La testostérone plasmatique a été dosée dans un cas (100) où elle s'est révélée basse .

L' EXPLORATION THYROÏDIENNE

a été effectuée dans 7 cas (106 - 76 - 125 - 11 - 100).

- Le taux d'iode protidique est normal ou à la limite inférieure de la normale .
- Le cholestérol sanguin est normal, un peu élevé dans le cas de STRAUCH (106) et de CANIVET (11) .
- Le taux de fixation à la 24ème heure de l'Iode 131 est bas dans cinq cas (106 - 76 - 125 -) se relève sous T S H, mais pas sous néomercazole dans les deux cas de LINDSTEN (76) où ces épreuves ont été effectuées .

La recherche d'anticorps anti-thyroïdiens effectuée chez trois sujets s'est révélée négative (STRAUCH, 106 - LINDSTEN, 76). Cette recherche est intéressante dans la mesure où l'on sait que des phénomènes d'autoimmunité thyroïdienne se rencontrent dans certaines aberrations chromosomiques .

L' ETUDE DES DERMATOGLYPHES

n'a été effectuée que dans 8 cas .

Elle montre des figures complexes dans 4 cas, normales dans les 4 autres .

Il est impossible d'individualiser un aspect caractéristique des hommes XX .

L' ETUDE HISTOLOGIQUE

a été effectuée dans 13 cas, sur une ou sur les deux gonades . Elle montre :

- une hyperplasie leydigienne parfois considérable sauf dans l'un des cas de LINDSTEN (76).
- des tubes séminifères rares, atrophiques . Leurs parois sont épaissies, hyalinisées dans la majorité des cas .

Certains auteurs insistent sur la sclérose péri-tubulaire et l'atrophie des tubes sans hyalinose (LA CHAPELLE - 14 - LINDSTEN - 76 - HERKELSEN - 110). Il faut relever l'absence complète de tubes chez le malade de MULERT (88) âgé de 42 ans .

- les cellules de Sertoli sont rares, immatures .
- dans deux cas, on peut voir de rares spermatogonies mais jamais de spermatogenèse. L'azoospermie est totale .

Il est toutefois intéressant de souligner la présence de spermatozoïdes dans les urines du malade de HAROLD (58), chez lequel, malheureusement, l'examen histologique n'a pas été pratiqué .

Dans aucun cas, il n'existe d'élément évoquant un ovaire .

En résumé, l'aspect histologique rappelle celui de la Maladie de Klinefelter .

Cependant, certains auteurs distinguent :

- . un aspect d'aplasie germinale évoquant un syndrome de DEL CASTILLO (LUCIANI - LA CHAPELLE - LINDSTEN - THERKELSEN).
- . un aspect histologique de Klinefelter (COURT BROWN, STRAUCH, CANIVET, SEBAOUN, auxquels se joignent nos deux cas).
- . un aspect intermédiaire entre celui d'une aplasie germinale et celui d'une sclérohyalinose .

Après avoir passé en revue ces caractéristiques, peut-on conclure qu'il existe un syndrome particulier aux hommes XX ?

La plupart des auteurs pensent qu'il s'agit en fait d'un syndrome de Klinefelter .

L'étude des caractères sexuels primaires et secondaires s'accorde avec cette hypothèse .

La morphologie n'est pas typique dans la majorité des cas, mais la grande taille avec macroscelie est absente dans 30 % des cas de syndrome de Klinefelter (42). L'existence de petites tailles pose toutefois un problème physiopathogénique .

La gynecomastie est le plus souvent absente mais elle est loin d'être constante chez le Klinefelterien XXY (35 % des sujets dans la statistique de Gilbert DREYFUS (42) - 8 cas sur 25 dans la statistique de TURPIN (113).

Le comportement sexuel est anormal avec impuissance d'emblée ou progressive chez 50 % des sujets Klinefelteriens et des sujets mâles XX .

On sait que le niveau intellectuel est très souvent abaissé chez les Klinefelteriens . Nous n'avons relevé cette notion que dans 4 observations sur les 19 passées en revue .

Sur le plan biologique, le taux bas des 17 C.S. et 17 O.H. urinaires reflétant l'insuffisance du tissu leydigien peut cadrer avec le diagnostic de syndrome de Klinefelter, où les taux sont bas, subnormaux ou normaux .

Les oestrogènes urinaires, qui sont un bon indice de l'activité leydigienne, sont bas chez les sujets que nous étudions, comme chez les Klinefelteriens .

Le taux de F.S.H., normal, nous l'avons vu, dans 4 cas, ne permet pas d'éliminer un Klinefelter . En effet, dans ce syndrome, si ce taux est classiquement élevé, il peut toutefois être normal (8 cas sur 31 pour Gilbert DREXFUS, 7 cas sur 25 pour TURPIN).

Quant à l'histologie du testicule, nous avons vu qu'elle peut être considérée dans la majorité des cas comme identique à celle du syndrome de Klinefelter .

Mais que nous soyons en présence d'une forme caryotypique particulière de syndrome de Klinefelter ou d'une entité différente, la question reste la même : comment expliquer le développement de tissu testiculaire en l'absence de chromosome Y ?

Le problème étiologique étant également posé chez les sujets ambigus à phénotype masculin prédominant et chez les hermaphrodites vrais avec caryotypes XX . A ce propos, il faut noter que STPAUCH (106) se demande si les "mâles XX" ne sont pas en fait des hermaphrodites, l'absence d'anomalies génitales externes, le siège intrascrotal des testicules, n'éliminant pas formellement ce diagnostic, la biopsie pouvant méconnaître du tissu ovarien éventuellement associé, - la sclérohyalinose tubulaire et l'hyperplasie leydigienne ayant été décrites chez les hermaphrodites après l'âge pubéral et la présence de fragments mullériens étant toujours difficile à éliminer en l'absence de laparotomie .

PHYSIOPATHOLOGIE

Celle-ci se résume en une discussion .

Comment expliquer le développement de tissu testiculaire en l'absence apparente de chromosome Y ?

On se trouve devant deux éventualités possibles :

Ou bien le caryotype est homogène 46, XX .

Le tissu testiculaire s'est développé sans l'intervention d'un chromosome Y,

Ou bien le caryotype comporte en fait un chromosome Y.

La compréhension de ces hypothèses nécessite un rappel embryologique et génétique préalable.

A.- RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

La hiérarchie rigoureuse des phénomènes qui président à la réalisation du sexe en ses échelons successifs est bien établie .

Le sexe génétique, c'est à dire l'équipement de la cellule en gonosomes XY chez le mâle, XX chez la femelle, est déterminé dès la fécondation par l'union de l'ovule et du spermatozoïde .

Puis survient la différenciation gonadique, qui conditionne la direction du développement des conduits génitaux en structures mâles ou femelles . Ainsi se trouvent définis le sexe gonadique et le sexe gonophorique .

Nous insisterons sur les modalités de la différenciation gonadique qui concerne plus particulièrement le sujet de notre travail . (43 - 44 - 72).

Les cellules germinales extragonadiques, visibles dès le 15ème jour dans l'entoblaste de la vésicule vitelline, se multiplient et migrent vers la crête germinative durant les 4ème et 5ème semaines .

La destruction au thermocautère de la zone d'origine des gonocytes fait disparaître tout gonocyte chez l'embryon de poule. La gonade normalement différenciée restera stérile .

Selon certains auteurs, des cellules germinales viables semblent nécessaires à la différenciation ovarienne, cela pouvant n'être pas vrai pour la différenciation testiculaire .

(61-62)

Après la migration des gonocytes, on distingue pendant la 5^{ème} - 6^{ème} semaine, dans la gonade primitive, deux couches superposées :

- corticale provenant de l'épithélium coelomique et contenant les cellules germinales .
- médullaire, provenant pour les uns du blastème mésonéphrotique , pour les autres de l'épithélium coelomique et constitué par du tissu mésenchymateux supportant les cordons sexuels primitifs . Elle ne contient pas, à ce stade, de gonocytes primordiaux.

Il faut noter que la gonade à ce stade précoce de développement est situé immédiatement contre la surrénale . Les relations ontogéniques étroites entre les cellules surrénales et gonadiques sont reflétées par leurs homologues histologiques et leurs possibilités de biosynthèse de stéroïdes hormonaux.

L'orientation sexuelle de la glande génitale ne se produit pas à la même époque dans les deux sexes : elle est plus précoce chez l'embryon mâle que chez l'embryon femelle .

C'est vers la 7^{ème} semaine que débute la différenciation testiculaire à partir de la médulla .

Les cordons sexuels primitifs ou cordons médullaires détachés de la crête génitale subissent une prolifération marquée et constituent les tubes séminifères qui vont être pénétrés par les cellules germinales .

Les portions les plus profondes des cordons s'unissent aux tubes contournés d'origine mésonéphrotique pour former le rete testis et l'épididyme .

Entre l'épithélium de surface et les tubes se constitue une couche mésenchymateuse, l'albuginée .

Enfin, entre les cordons, les cellules interstitielles de Leydig se développent abondamment vers 8 semaines et leur sécrétion joue un rôle important dans le développement mâle ultérieur .

Les cellules de Sertoli et les spermatogonies se différencient un peu plus tard .

Le seul vestige du cortex primitif est la tunique vaginale .

On voit donc que la différenciation testiculaire par développement et organisation de la médulla est précoce, autour de la 7ème semaine . En revanche, l'ovaire ne se différenciera pas avant la 10ème semaine .

Quant aux gonoductes représentés au stade indifférencié par la coexistence des canaux de Wolf et de Müller, décelables à la 5ème - 6ème semaine, ils se développent de façon non préférentielle jusqu'au 50° - 60° jour . Chez le mâle, le canal de Wolf donne alors naissance au canal épидидymaire puis au déférent et au canal éjaculateur alors que le canal de Müller subit une involution presque totale .

L'évolution des organes sexuels externes, comme celle de la gonade et de ses voies vectrices, débute de la même façon dans les deux sexes .

Au stade indifférencié, le sinus urogénital s'ébauche vers la 4ème semaine, s'organise au cours du deuxième mois avec apparition du bourgeon génital, des bourrelets génitaux et de la membrane urogénitale qui se résorbe secondairement pour former la fente urogénitale .

L'orientation définitive du sinus se manifeste à partir du troisième mois avec, chez le garçon, développement du pénis à partir du tubercule génital, transformation en canal de l'urèthre pénien, individualisation du scrotum et fermeture de la fente urogénitale .

L'appareil génital mâle externe se trouve terminé au cours du 4ème mois, mais ne sera complété par la descente des testicules qu'au 7ème mois .

Ainsi, la bipotentialité initiale de l'appareil sexuel tout entier, la différenciation échelonnée de ses différentes formations, la précession dans le temps de l'évolution masculine, sont

les notions essentielles à retenir de l'évolution sexuelle embryonnaire .

- Le déterminisme et les mécanismes de cette différenciation sont complexes .

La différenciation gonadique est déterminée génétiquement : l'étude des anomalies de la différenciation sexuelle , les progrès de la cytogénétique, contribuent à éclaircir le rôle des chromosomes sexuels dans ce domaine ; nous y reviendrons .

Les mécanismes de la différenciation de la glande génitale et du tractus génital ont été remarquablement étudiés par de nombreuses observations et expérimentations faites sur l'animal, et particulièrement par celles de WITSCHI et celles de JOST .

En soudant deux à deux des larves de batraciens de sexe opposé, WITSCHI (43 - 124) a vu que l'ébauche médullaire du mâle inhibe le développement de l'ébauche corticale, c'est à dire femelle, de l'autre embryon . Par contre, les restes de l'ébauche médullaire de celui-ci poursuivent leur évolution , il en résulte une masculinisation de la larve femelle .

Ces constatations permettent de penser qu'il existe un antagonisme entre les deux ébauches génitales primordiales et que le sexe définitif dépend de la suprématie de l'une sur l'autre .

Elles laissent supposer que cette prépondérance s'exerce par l'intermédiaire d'un mécanisme chimique ou humoral.

Elles sont corroborées par ce qui est observé chez les bovidés :

Lorsque la vache porte deux foetus de sexes différents et que s'établissent des connexions vasculaires entre les deux placentas, le jumeau femelle devient un intersexué : le cortex régresse, les cordons médullaires se transforment en tubes séminifères qui restent toutefois stériles . Les épидidymes et les canaux déferents se développent . Les canaux

de Müller régressent mais l'aspect de la vulve reste femelle et les glandes mammaires se développent . Le sexe chromatinien est féminin .

On désigne ces sujets anormaux sous le nom de "free-martin" . L'évolution sexuelle du jumeau mâle reste normale . L'inversion sexuelle de la femelle est d'ailleurs de degré variable, vraisemblablement en rapport avec la date de la communication vasculaire qui se fait généralement avant la différenciation gonadique normale .

On a longtemps attribué cette anomalie d'évolution chez la femelle à une masculinisation par les hormones du jumeau mâle . Mais le rôle du testicule foetal, dans ce cas, n'a pas été formellement démontré .

On peut, à la lumière de constatations faites dans l'espèce humaine, chez des jumeaux monozygotes (112) formuler une autre hypothèse : la greffe de cellules souches sanguines de l'un des jumeaux chez son partenaire, rendue possible par la vascularisation commune permettrait le passage de cellules de caryotype XY chez le jumeau femelle et la présence d'un Y induirait la différenciation testiculaire .

En tout cas, il convient de souligner que les hormones sexuelles ne peuvent modifier le sexe chromatinien .

La nature des hormones "embryonnaires" qui commandent le développement prévalent de l'un ou l'autre des deux territoires du couple cortico-médullaire, est encore inconnu.

Mais les hormones sexuelles connues, testostérone ou oestradiol, peuvent mimer leurs actions sur la différenciation gonadique de certaines espèces .

Une administration, chez les vertébrés inférieurs, permet une inversion totale et durable du sexe gonadique avec possibilité de croisements fertiles d'individus génétiquement du même sexe . Chez les mammifères, il n'est pas possible d'obtenir une inversion du sexe gonadique, alors que l'action des hormones sexuelles sur le tractus génital est des plus nettes.

Ces faits expérimentaux sont à rapprocher de ce qui est observé dans l'espèce humaine où une masculinisation plus ou moins importante d'embryons féminins peut se produire sous l'influence d'hormones d'origine maternelle ou foetale (hyperplasie surrénale, etc ..) réalisant un pseudohermaphrodisme avec sexe gonadique et chromosomique féminins concordants .

Nous rappellerons enfin brièvement le mécanisme de la différenciation du tractus génital remarquablement étudié par JOST (68) lors d'expériences de castration et de greffes de gonades .

Un phénomène passif s'observe en l'absence de testicule, qu'il y ait un ovaire ou pas : c'est la différenciation dans le sens féminin .

Un phénomène actif est dû à la sécrétion du testicule foetal qui produit deux sortes d'actions dans la différenciation sexuelle masculine :

. d'une part, régression de l'appareil mullerien par l'intermédiaire d'une substance inhibitrice non identifiée et dont les effets ne peuvent être mimés par les hormones androgènes,

. d'autre part, maintien et différenciation de l'appareil wolffien et masculinisation du sinus uro-génital par une sécrétion masculinisante différente du principe antimüllerien, dont les effets peuvent être reproduits par l'administration d'hormones mâles et dont l'efficacité est limitée à une période relativement brève .

Quant au rôle de l'hypophyse, il est discuté . Dans l'espèce humaine, les gonadostimulines ne seraient pas indispensables comme le démontre l'existence d'organes génitaux externes masculins chez des nouveau-nés anencéphales .

De ce rappel embryologique, on peut déjà conclure que, dans les cas que nous étudions, l'embryogenèse du testicule foetal s'est déroulée pratiquement normalement, le problème de

l'absence ou de la rareté du tissu germinal restant à discuter .

De plus, le testicule foetal semble avoir fonctionné normalement, puisqu'il y a eu une différenciation masculine parfaite des gonoduetes et des organes génitaux externes .

B.- CARACTERISTIQUES ET ROLE

DES

CHROMOSOMES SEXUELS

Le problème de la différenciation gonadique et le mécanisme d'action des gènes sexuels dans la détermination de l'organogénèse ovarienne ou testiculaire ne sont pas encore résolus .

Les diverses hypothèses concernant le rôle des chromosomes sexuels sont essentiellement basées sur les découvertes faites chez les sujets portant des anomalies de ces chromosomes .

Les progrès de la cytogénétique, des méthodes de cultures tissulaires, l'introduction des techniques de marquage radio-actif et de fluorescence permettent actuellement une meilleure analyse de ces anomalies .

MORPHOLOGIE ET ROLE DU CHROMOSOME Y

Le chromosome Y se présente comme un petit chromosome acrocentrique ressemblant aux autosomes du groupe G (21-22) dont il diffère par une taille à peine supérieure, des bras courts plus petits, le parallélisme plus accentué des bras longs, la faible visibilité du centromère, l'existence d'une constriction secondaire sur les bras longs avec un aspect particulièrement flou de leur extrémité distale, enfin l'absence de tout satellite et la situation souvent périphérique dans les mitoses après dispersion.

(23-78)

On sait que des variations considérables peuvent affecter la taille de l'Y d'un individu à l'autre .

Il n'est pas rare de trouver ce chromosome aussi long que les autosomes 17-18 (85) et chez plusieurs individus apparemment normaux, l'Y est aussi long que les autosomes 13-15 . On appelle parfois chromosomes "Y géants" les éléments dont la taille dépasse d'au moins 20 % la taille moyenne appréciée à partir de l'ensemble de l'idiogramme . Aucune confusion ne paraît possible avec un chromosome X . Cet Y de taille supérieure à la normale est parfois transmissible et peut s'accompagner d'un phénotype anormal affectant la sphère génitale ou non .

Ailleurs, et il est intéressant d'insister sur ce point, l'Y peut avoir seulement la moitié de la taille des 21-22. PIERSON et Coll. (93) proposent de distinguer :

- . des Y petits avec conservation de la morphologie habituelle de cet élément et identification possible ,
- . des Y de structure peu modifiée mais rendue difficile à distinguer du groupe G .
- . des éléments de morphologie très anormale et de taille très réduite : Y minutes .

On conçoit que l'extrême petitesse de l'Y n'est pas sans entraîner de grandes difficultés d'interprétation lorsqu'on s'interroge sur une délétion partielle de ce chromosome, une inversion péricentrique, une translocation d'un de ses fragments ou encore sur l'identité gonosomique de certains fragments métacentriques isolés .

L'Y est partiellement hétérochromatique et pour certains auteurs, ces régions hétérochromatiques seraient comme chez la drosophile dépourvues de gènes ou du moins de gènes importants . Une altération portant sur ces régions entraînerait donc peu de modifications du phénotype. (111)

Grâce aux techniques de marquage par la thymidine tritiée radio-active, les chromosomes Y peuvent être identifiés non seulement dans leur aspect typique, mais aussi lorsqu'ils ont une forme atypique. La thymidine tritiée est incorporée dans le D.N.A. des chromosomes dont on peut ainsi étudier la replication par auto-radiographie .

L'Y a un marquage caractéristique (2) : si l'incorporation de thymidine est suivie durant les deux dernières heures de la période de synthèse de D.N.A. par la cellule au moyen de techniques de marquage continu, on trouve que, durant les deux premiers tiers de cette période, l'Y incorpore au moins trois fois plus de matériel radioactif que les autres chromosomes de taille comparable . A la fin de cette période, le fort marquage de l'Y cesse . Alors que le chromosome X poursuit sa replication beaucoup plus tardivement .

On conçoit l'utilité de ces méthodes de marquage des chromosomes lorsque leur identification et plus particulièrement celle des chromosomes sexuels est difficile . La technique en est toutefois délicate .

L'acquisition récente de méthodes de fluorescence (74-13) offre de nouvelles possibilités dans l'identification des chromosomes et plus particulièrement de leurs anomalies structurales .

GÈNES LOCALISÉS SUR L'Y

D'après BROGGER (9), le chromosome Y humain constitue à peu près 1 % du contenu de la chromatine à la métaphase et contiendrait environ 190.000 gènes !

Aucun de ces gènes n'est connu avec certitude . Parmi 17 caractères avancés comme étant liés à l'Y, l'hypertrichose de l'oreille (25-26) a été seule retenue et a suscité de nombreux travaux. Mais on ne peut formellement conclure à la transmission de ce caractère par l'Y, l'hypothèse selon laquelle le gène serait autosomique dominant, mais seulement exprimé chez les sujets mâles, comme la calvitie précoce, étant également plausible .

Il est évident que la connaissance des affections transmises par l'Y faciliterait l'étude des cas où l'absence de ce chromosome dans un caryotype prête à discussion .

RÔLE DE L'Y DANS LA DÉTERMINATION SEXUELLE

POLANI, en 1961 (25), suggère que la fonction essentielle du chromosome Y est de déterminer la formation de testicules .

Jusqu'à l'avènement de l'analyse des chromosomes sexuels, on croyait que le chromosome Y était inerte et que les déterminants masculins étaient portés par les autosomes .

La découverte d'un caryotype XXY chez des sujets ayant un syndrome de Klinefelter a apporté la démonstration que le chromosome Y porte des gènes masculinisants .

Les sujets XXXY et XXXXY sont également invariablement des gonades mâles ce qui montre que l'influence exercée par le chromosome Y n'est pas aisément réversible .

Par contre, on sait qu'il n'y a pas de différenciation testiculaire chez les sujets XO.

Le rôle masculinisant du chromosome Y est particulièrement bien mis en valeur dans l'étude consacrée par TURPIN (112) aux jumeaux monozygotes hétérocaryotes. Elle permet de comparer trait pour trait deux individus dotés à l'origine d'un génotype identique. Dans le cas étudié, le frère jumeau d'un sujet normal XY est devenu, après avoir perdu son Y au début de la vie embryonnaire, un sujet XO présentant un syndrome de Turner typique sans aucune différenciation testiculaire. Chez ce sujet, le passage, par l'intermédiaire de la circulation embryochoriale commune, de cellules sanguines XY provenant du jumeau normal n'a entraîné aucune modification du phénotype.

La physiologie comparée apporte également des notions intéressantes :

Chez la souris (119), les sujets XX ou XO sont des femelles fertiles, l'Y est masculinisant, les souris XXY sont anatomiquement mâles.

Le chromosome Y joue également un rôle décisif dans la détermination sexuelle de plusieurs espèces de poissons, moustiques, moucheron, etc ...

Certains auteurs (56) ont proposé une conception du déterminisme génétique de la gonade masculine qui serait liée à l'action conjuguée des deux gonosomes X et Y. Le premier X enchromatinien serait le seul porteur de gènes de structure, mendéliens, à effets qualitatifs, somatiques et sexuels, mâles et femelles ; Y intervient, en tant que porteur d'une charge d'hétérochromatine et comme élément de régulation, agissant par effet quantitatif, polygénique, pour lever l'inhibition normalement exercée dans le premier X par les gènes féminisants sur les masculinisants. Le premier X est suffisant pour que les gonocytes primordiaux apparaissent dans la paroi centrale de l'intestin et fassent leur migration dans l'éminence génitale primitive ; c'est la présence de l'Y qui permettra leur sexualisation, à partir d'une induction qui leur sera transmise par les éléments mésoblastiques qui les hébergent dans la médullaire.

- Le nombre des lois concernant la détermination sexuelle mâle n'est pas connu mais on suppose qu'ils doivent être plus d'un puisqu'une délétion partielle de l'Y conduit à une différenciation mâle incomplète (111).

- La situation de ces gènes n'est pas connu avec certitude . Toutefois FERGUSON - SMITH (31), ainsi que JACOBS et ROSS (65) ont suggéré que les gènes masculinisants sont situés sur le bras court du chromosome Y et que les gènes situés sur le bras long de ce chromosome ne sont pas concernés dans la détermination des caractéristiques sexuelles .

Il est particulièrement intéressant à ce propos de comparer (65) les sujets ayant un isochromosome pour le bras long de l'Y avec ceux ayant un caryotype XO. Le phénotype est féminin dans les deux cas . Il n'y a pas de développement des caractères sexuels secondaires, les gonades sont neutres, ce qui semble confirmer le rôle masculinisant du bras court de l'Y .

A l'opposé, FRACCARO (38) décrit un sujet porteur d'un isochromosome pour les bras courts avec phénotype virilisé .

Chez certaines plantes (122), des expériences remarquables de fragmentation du chromosome Y ont permis de comprendre le rôle décisif joué par les gènes des différentes régions de ce chromosome dans le développement des organes sexuels, l'ablation de l'une ou l'autre des trois régions de l'Y reconnues comme essentielles entraînant suivant les cas la formation, soit d'une plante mâle stérile, soit d'une plante bisexuelle, soit d'une plante femelle .

Il est évident qu'il faut éviter toute extrapolation abusive mais ces expérimentations ne peuvent être considérées comme négligeables pour la compréhension du déterminisme de la différenciation sexuelle .

Il serait intéressant de savoir s'il existe chez l'homme des gènes portés par l'Y pouvant contrôler la fertilité . On sait que chez la drosophile, les animaux sans Y mais possédant

un X sont mâles, mais que la spermatogénèse chez le mâle XO ne produit pas de spermatozoïdes mobiles, ce qui entraîne une stérilité. Il devient ainsi évident que le chromosome Y chez la drosophile mâle porte le ou les gènes de la fertilité.

Il convient de souligner que chez l'homme les sujets XYY sont stériles et que les XXYY ne sont pas des "super mâles".

Certains auteurs (56) pensent que les gènes de différenciation gonadique sont disséminés sur toute la longueur des chromosomes et ont même proposé l'ébauche de carte factorielle suivante : différenciation testiculaire, bras courts ; sécrétion interne, bras longs en position juxta-centromérique ; spermatogénèse, bras longs au voisinage de la constriction secondaire ; facteurs quantitatifs contribuant à l'achèvement de la différenciation testiculaire, télomère.

AUTRES GÈNES LIÉS À L'Y

Le chromosome Y chez l'homme pourrait aussi porter quelques gènes d'histocompatibilité (19, comme on l'a avancé chez la souris et surtout des gènes responsables du dimorphisme sexuel dans le développement squelettique.

L'étude de la maturation osseuse (109) chez les hommes et les femmes normaux d'une part, et chez des sujets ayant des syndromes de Klinefelter ou de Turner d'autre part, a permis d'affirmer que les sujets klinefelteriens ont une vitesse de maturation identique à celle des hommes normaux XY et que ceux qui ont un Turner ont la même vitesse que les femmes normales XX. Comme normalement la maturation des mâles est plus lente que chez les femelles, on peut en conclure que le chromosome Y cause le retard de maturation même en présence d'un ou deux chromosomes X et que ce retard n'existe pas s'il y a un ou deux chromosomes XX sans présence d'Y.

Si l'on reprend les observations citées précédemment de sujets au phénotype féminin ayant un isochromosome pour le bras long de l'Y, on remarque que la taille de ces sujets est normale,

ce qui laisse supposer que la présence de matériel du bras long de l'Y prévient le développement d'un nanisme habituel dans le syndrome de Turner . On peut ainsi penser que des gènes homologues existent sur X et Y et que c'est leur existence en double dose qui conditionne une croissance normale . Nous n'insisterons pas sur les difficiles problèmes posés par le syndrome dit de Turner mâle avec caryotype XY et par certaines dysgénésies testiculaires uni ou bilatérales (type testicule rudimentaire bilatéral décrit par WILKINS) dont le caryotype comporte un Y .

Enfin, signalons que le chromosome Y est tenu par certains auteurs pour responsable du caractère agressif des mâles et l'on connaît les travaux de JACOBS (66) sur le comportement criminel des sujets XYY.

MORPHOLOGIE ET ROLE DU CHROMOSOME X

Le chromosome X se distingue difficilement du chromosome 6 . C'est le plus grand des chromosomes moyens du groupe C. Son centromère est submédian .

L'X unique de l'homme est morphologiquement identique aux deux exemplaires de la femme . L'hétéropycnose est donnée comme une caractéristique de l'un des deux chromosomes X, l'autre chromosome est euchromatinien .

Le marquage des chromosomes par la thymidine tritiée permet de constater que le chromosome X continue la replication de son D N A au moment où ce processus est à peu près terminé chez les autosomes, ce qui permet une identification aisée de ce chromosome par autoradiographie .

Celui-ci est également identifiable par fluorescence.
(74 - 13)

On sait que la recherche du corpuscule de Barr ou chromatine sexuelle, visible à l'interphase contre la membrane nucléaire des cellules somatiques, offre un moyen simple de prévoir quel est le nombre de chromosomes X présents dans un caryotype . D'après l'hypothèse de M.F.LYON (80), seul un chromosome X est génétiquement actif dans une cellule femelle donnée, ce chromosome étant, soit d'origine paternelle, soit d'origine maternelle dans les différentes cellules d'un même sujet et il est admis que le corps de Barr correspond au chromosome inactivé .

Ainsi, chez l'homme, il existe une coïncidence parfaite entre le nombre de chromosomes X présents chez un individu donné et le nombre de corpuscules de Barr, qui est égal au nombre de chromosomes X moins un .

L'examen est le plus couramment réalisé sur frottis de muqueuse buccale .

Le pourcentage de corpuscules chromatinien varie de 20 à 60 % chez la femme .

Le corpuscule chromatinien n'existe pas dans les cellules somatiques de l'homme . Certains auteurs avancent toutefois un pourcentage de 0 à 4 % .

Un autre argument en faveur de l'hypothèse de LYON est apporté par l'étude de l'incorporation de thymidine marquée dans les deux chromosomes X : le marquage indique que l'X non employé synthétise le D N A beaucoup plus tardivement que le chromosome X actif . Il existerait une correspondance entre l'état hétérochromatique de l'un des chromosomes X et sa replication tardive .

Des anomalies dans la taille et la forme du corps de Barr peuvent souvent être reliées à des anomalies structurales de l'X . Quand il y a un X anormal dans une cellule, c'est lui qui a une replication tardive et donne le corpuscule chromatinien .

Un pourcentage bas (inférieur à 20 %) signifie-t-il qu'il existe deux souches cellulaires, l'une possédant 2 X, l'autre ne possédant qu'un X et dont qu'il existe une mosaïque ? Il semble que non et que les modalités techniques d'étude de la chromatine et les artefacts soient tels qu'on puisse seulement dire que la chromatine est positive ou non, sans interpréter le pourcentage de corps de Barr .

A l'étude du corpuscule chromatinien se rattache celle du drumstick , petit appendice chromatinien rattaché au noyau des polynucléaires neutrophiles de la femme . En pratique, il est absent chez l'homme. Il est considéré lui aussi comme une expression du chromosome X . Sa fréquence varie de 0,5 à 10 p.100 noyaux chez la femme .

Nous n'insisterons pas sur les diverses objections (36) apportées à l'hypothèse de M.F.LYON, qui reste une explication élégante de certains effets d'aberrations de l'X .

GÈNES LOCALISÉS SUR LE CHROMOSOME X

On a pu localiser un grand nombre de gènes sur l'X. Environ 60 locis sur 2.000 sont connus . (2 - 28 - 82).

Certains de ces gènes peuvent jouer le rôle de "gènes marqueurs" de grande utilité dans l'étude des anomalies gonosomiques : citons le gène gouvernant la vision des couleurs, le gène contrôlant la synthèse de la G_6PD et de l'antigène sanguin X_g (35).

On peut s'en servir, par exemple, pour connaître l'origine des X d'un Klinefelterien en cas de non disjonction parentale . Si ce sujet , né de père normal, est daltonien comme sa mère, c'est qu'il a reçu ses deux chromosomes X de sa mère, la tare étant récessive et ne s'exprimant que chez le sujet homozygote . S'il avait reçu son deuxième X du père normal, la tare ne se serait pas exprimée .

Le même raisonnement peut être appliqué si l'on considère l'étude des groupes X_g liés à l'X .

RÔLE DE L'X

DANS LA DÉTERMINATION SEXUELLE FÉMININE

L'étude des sujets ayant divers type de délétions suggère qu'il doit y avoir de multiples loci sur l'X entraînant la différenciation ovarienné et qu'ils sont localisés à la fois sur les bras court et long .

Il existe quelques discordances suivant les auteurs dans les rôles respectifs attribués aux bras court et long .

Quoiqu'il en soit, on sait :

- 1.- Qu'un zygote s'il est privé d'un X réalise un sujet XO de phénotype féminin, mais dont les ovaires sont, dans la quasi totalité des cas, réduits à un stroma rudimentaire .
- 2.- Que l'addition au zygote XX d'un X ou même de deux, n'accroît pas la féminisation du phénotype .
- 3.- Que l'X, incapable de changer le phénotype masculin des sujets XXY et même XXXY et XXXXY, n'aurait, d'après ces exemples, qu'une action déterminante vraiment minime .

Quant au rôle joué, selon certains auteurs, par le chromosome X dans la différenciation masculine, nous n'y reviendrons pas, l'ayant envisagé au chapitre précédent .

RÔLE DES AUTOSOMES

DANS LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

Nous rappellerons quelques notions expérimentales qui peuvent aider à la compréhension des faits humains .

Chez la drosophile, les déterminants féminins sont portés par l'X, les masculins par les autosomes, l'Y ne faisant que contrôler la fécondité de la mouche mâle .

Chez la femelle normale XX, un lot autosomique supplémentaire fait pencher la balance vers la masculinité et transforme la mouche normale en mouche intersexuée .

Le phénotype sexuel dépend donc du rapport :
nombre d'X/nombre de lots d'autosomes, les autosomes n'ayant toutefois, répétons-le, aucune action sur la fécondité
(XY_2A = mâle normal ; X_2A = mâle stérile ; XX_3A = intersexué ; XX_4A = phénotype mâle stérile).

Ces facteurs de détermination sexuelle peuvent être modifiés par mutation : la mouche femelle génétique qui possède à l'état homozygote le gène "transformer" tra a un phénotype mâle . Elle est stérile . Ce gène est sans effet sur les mâles génétiques . (107)

Chez la plante melandrium, la balance est assurée par l'X et l'Y et l'effet masculinisant des autosomes est minime.
(122)

Chez la souris, l'étude du rôle des autosomes dans la détermination sexuelle est difficile, les triploïdes succombant avant que les gonades soient sexuellement définies .

Ces notions attirent l'attention sur le rôle éventuel de déterminants sexuels autosomiques et sur le rôle des mutants capables d'inverser le phénotype sexuel .

Certains auteurs suggèrent la possibilité de déterminants féminins autosomiques pour expliquer les exemples exceptionnels d'ovaires fonctionnels chez les sujets XO.

Les études actuelles sur la triploïdie et la tétraploïdie humaine, en particulier les études de BOUE (8) et ROUX (98) sur les produits d'avortements, porteurs de telles anomalies chromosomiques, ne permettent en aucun cas de conclure sur le rôle éventuel de déterminants sexuels autosomiques dans l'espèce humaine .

C.- DISCUSSION

De ce qui précède, il résulte que, dans l'espèce humaine, la différenciation masculine de l'embryon est difficilement concevable en l'absence de chromosome Y. Existe-t-il des exceptions à cette règle ? Ou bien dans les cas qui font l'objet du présent travail, l'absence de matériel génique Y n'est-elle qu'apparente, ces deux questions appellent une discussion détaillée.

1.- EN FAVEUR DE

L'ABSENCE DE CHROMOSOME Y PLAIDENT :

. Le nombre parfois considérable de cellules examinées (1.000 dans un cas de LA CHAPELLE) sans que l'on n'ait pu détecter un chromosome Y.

. La diversité des tissus explorés. On remarquera que le caryotype a été pratiqué sur les gonades dans 14 cas.

. La concordance entre le pourcentage de corps de Barr (élevé entre 20 et 57 %) et une formule homogène XX, mais ceci, on le sait, n'a pas une valeur absolue.

. Le marquage par la Thymidine tritiée qui a été pratiqué dans 7 cas et a permis d'identifier avec certitude un chromosome à replication tardive caractéristique du chromosome X inactivé des cellules femelles.

. Dans notre cas N°2 l'absence de Y en fluorescence.

Comment expliquer alors le développement de tissu testiculaire ?

1.- L'HYPOTHESE D'UNE EMBRYOPATHIE PRECOCE

(102)

a été proposée par SHAH, qui rapporte le cas d'un garçon de 13 ans ayant une ambiguïté sexuelle avec deux testicules intra-abdominaux de structure pratiquement normale et un caryotype XX.

Une embryopathie détruirait électivement la corticale de la gonade indifférenciée ; seule persisterait la médullaire qui se développerait en testicule .

Cette hypothèse aurait évidemment l'avantage d'expliquer l'absence de cellules germinatives et la stérilité puisque, nous l'avons vu, les gonocytes occupent la corticale avant de migrer dans la médullaire . Mais l'aplasie germinale n'est pas constante dans les cas que nous avons rapportés .

Par ailleurs, on sait que l'on peut, dans certaines espèces, léser la gonade indifférenciée et plus particulièrement la corticale . Mais on obtient ainsi un testicule plus ou moins bien différencié qui ne fonctionnera pas normalement, ce qui pourrait s'être passé chez le malade de SHAH qui est un hypospade extrême . Mais ceci ne semble pas le fait des sujets envisagés dont la différenciation sexuelle masculine s'est déroulée parfaitement .

Une autre hypothèse doit être rapprochée de celle de SHAH .

Une altération des cellules germinales primitives et leur colonisation imparfaite dans l'éminence génitale, comme WITSCHI l'a réalisée sur les amphibiens (124) et HEMSWORTH (61) sur le rat, aboutirait à une hyperplasie médullaire secondaire à l'insuffisance corticale avec formation d'un ovotestis et au maximum à une inversion totale par prépondérance testiculaire . On doit noter que, chez les animaux étudiés, ces phénomènes se réalisent exclusivement dans le sens de la masculinisation d'une femelle génétique .

2.- LA DEUXIEME HYPOTHESE

serait qu'une mutation génique entraîne une inversion sexuelle complète, telle qu'elle est réalisée chez la drosophile par le gène transformer "tra".

(107)

Un ou plusieurs gènes hypothétiques dévièrent le développement gonadique des sujets XX réalisant des phénotypes allant de l'hermaphrodisme vrai XX au pseudohermaphrodisme masculin XX jusqu'au phénotype paradoxal mâle XX .

BERGER, LEJEUNE et Coll. (6) formulent cette hypothèse en rapportant l'intéressante observation d'une fratrie comprenant :

- . un garçon normal XY ,
- . un garçon porteur d'une ectopie,
- . un hermaphrodite vrai porteur d'un ovotestis bilatéral de caryotype XX/XY (avec seulement 2 cellules XY sur 136 examinées).
- . un garçon hypospade avec organes génitaux internes normaux, testicules intra-scrotaux immatures dépourvus de cellules germinales et caryotype XX (sur 264 cellules d'origines diverses).

SEBAOUN (100) insiste sur l'existence possible de gènes entravant le développement normal de la progonade foetale en rapportant une observation de BARTLETT (5) publiée sous le titre : " Syndrome féminisant familial " observé sur plusieurs générations et se distinguant des testicules féminisants par la pilosité normale, l'absence de seins, la présence d'un appareil mullerien normal .

En pathologie animale, LODJA (77) rapporte une observation instructive : une truie, accouplée à 4 mâles différents, donne sur plusieurs portées 40 à 60 % d'animaux intersexués : les uns présentant un aspect de testicule féminisant, les autres étant pseudohermaphrodites, l'un étant hermaphrodite vrai avec caryotype XX.

3.- LA TROISIEME HYPOTHESE,

avancée par HAROLD (58)
est la possibilité de masculinisation par l'intermédiaire des
autosomes, ce qui est possible, nous l'avons vu : chez la dro-
sophile, mais aucunement prouvé chez l'homme .

Il est intéressant de rapporter ici l'étude faite
par STAVESCO et Coll. (103) sur les dysgenesies gonadiques.
à caryotype XY . L'auteur soulève deux hypothèses :

- 1.- L'existence de matériel extrachromatique découvert
dans un autosome inhiberait l'activité des gènes
gonado formateurs du chromosome Y .
- 2.- Une mutation génique autosomale récessive abouti-
rait au défaut de développement de la gonade .

On pourrait, de la même façon, évoquer l'existence de
matériel autosomique induisant activement la masculinisation en
l'absence d'Y ou la possibilité d'une mutation autosomique inhibant
le développement de la corticale foetale .

chromosomiques étant suspendues à la survie de chacune d'elles et à sa localisation dans le tissu examiné .

A cet égard, trois observations sont très instructives :

(22)

La première est celle de DENT et EDWARDS, qui rapportent un cas de monozygotisme hétérocaryste, garçon normal et Turner . Les cariotypes pratiqués sur la peau et le sang du garçon normal ne révélèrent que des cellules XO, une cellule XY sanguine possible exceptée .

Il est bien évident que si l'on considère ce résultat comme l'image exacte de la constitution génique de l'individu, alors que les cellules étudiées par la cytogénétique sont sélectionnées par le choix des territoires interrogés, par leur possibilité de croissance in vitro et par leur nombre relativement minime, l'on pourrait s'étonner que ce cariotype soit celui d'un homme au phénotype masculin parfaitement normal doté, en particulier, de testicules bien développés .

La deuxième observation est celle de HECHT et Coll. (60) qui réétudient, en 1966, le cas de HEALY (59) primitivement décrit en 1964 comme Klinefelter XX sans chromosome Y . Le pourcentage de corps de Barr était de 33 % .

Sur 210 lymphocytes, les auteurs retrouvent 186 cellules à 46 chromosomes comportant 2 X, 12 cellules à 45 chromosomes comportant un seul X et 2 cellules à 47 chromosomes dont 2 X et un petit acrocentrique identifié comme étant un Y.

Les cultures de fibroblastes par contre ne permettent pas d'identifier avec certitude un chromosome Y .

Les cellules contenant un Y sont donc en petite minorité (0 à 1 %) . Les auteurs supposent que le sujet a commencé à vivre comme un zygote contenant un Y puis qu'une sélection s'est opérée en faveur de la croissance de cellules XX ou contre les cellules XXY minoritaires .

La sélection aurait pu être complète et les cellules comprenant un Y être totalement éliminées après avoir induit la formation de testicule (40).

Cette observation attire l'attention sur les difficultés de dépister une mosaïque, mais aussi sur le fait que la présence de chromatine sexuelle n'est qu'un élément d'orientation pour évoquer un caryotype XX et que son pourcentage (dans le cas précis relativement élevé) ne permet en rien de prévoir si le caryotype est homogène ou non .

Quant à la notion d' "Y perdu", FORD et Coll. (37) l'introduit déjà en 1959 . Ces auteurs étudient un Klinefelterien chez lequel ils découvrent 5 cellules XX et 12 cellules à 47 chromosomes parmi lesquels ils ne peuvent identifier avec certitude un chromosome Y . Les auteurs concluent toutefois à une mosaïque XX/XXY en insistant sur le fait que les cellules à 46 chromosomes peuvent être des cellules abîmées contenant à l'origine 47 chromosomes " la perte du chromosome Y à partir de cellules XXY serait une étape vers la normalité, les cellules XX pouvant manifester un petit avantage sur leurs cellules souches" .

A la lumière de ces observations, on peut donc se demander si les mâles XX ne sont pas en fait des zygotes XXY ou des mosaïques XX/XXY chez lesquels l'Y a été perdu lors des premières divisions de l'embryon ; caryotypé qui s'accorde avec le diagnostic de Klinefelter dont ces sujets ont pour la plupart les stigmates cliniques, biologiques et histologiques .

Cette éventualité est proposée par LA CHAPELLE (14) qui pense, par ailleurs, que la perte du chromosome Y serait responsable des quelques modifications apportées aux caractéristiques habituelles du syndrome de Klinefelter .

L'étude des groupes Xg^a du proposant et de ses parents peut fournir un appoint utile à cette discussion . Malheureusement, elle n'a été réalisée que chez un nombre restreint de sujets et n'offre de renseignements utilisables que dans les cas de LA CHAPELLE où les mâles XX sont Xg^{a-} alors que leurs pères sont Xg^{a+} et leurs mères Xg^{a-} . Selon l'auteur, il est donc évident que les deux XX sont d'origine maternelle. Une non disjonction durant la première ou la deuxième division méiotique dans l'ovaire maternel a produit une ovule 22 A + XX qui a été fécondé par un spermatozoïde 22 A + Y dont le matériel gonosomique sera perdu ultérieurement . Une non disjonction avec

duplication du chromosome maternel X aurait pu également se produire dans l'une des premières divisions d'un zygote normal 44 A + XY.

FERGUSON-SMITH et Coll. (29), recherchant les causes de non disjonction se sont demandés s'il n'en serait pas de même que dans certaines trisomies 21 où l'âge maternel joue un rôle certain . Mais cet argument en faveur de la formation d'un zygote XXY n'est pas applicable aux cas passés ici en revue où l'âge maternel moyen est de 28 ans . Cette notion est toute - fois peu significative, étant donné qu'elle repose sur un très petit nombre de cas .

En résumé, il est impossible d'exclure que ce caryotype apparemment homogène XX ne masque pas une mosaïque, non détectable dans l'état actuel des études cytogénétiques .

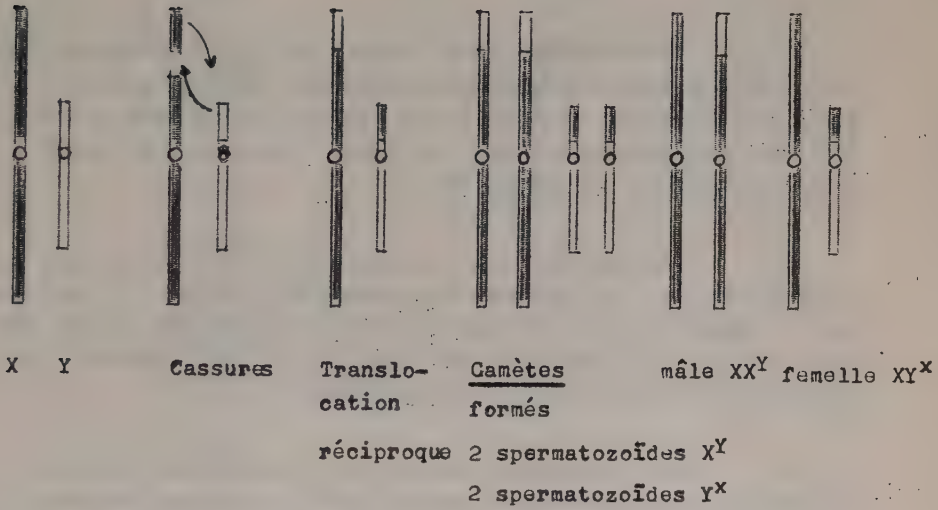
Une deuxième hypothèse a été proposée tout d'abord par GRIBOFF et LAWRENCE (46), puis par FERGUSON SMITH (30).

Les hommes 46 XX ou les hermaphrodites vrais XX seraient porteurs d'une translocation réciproque t X ; Y avec transfert des locus de la détermination masculine du chromosome Y au chromosome X .

Cette translocation réciproque ne modifie pas la morphologie apparente des chromosomes et reste indiscernable même par les méthodes actuelles de marquage ou la fluorescence .

Le moment le plus favorable à cet échange serait la prophase de la première division meiotique du spermatocyte . Au stade pachytène, les deux chromosomes sexuels forment un seul amas chromatinien (63) (99), où il est impossible de dissocier X et Y . Au stade diplotène, les chromosomes sont identifiables mais associés bout à bout par le bras court de l'X et le bras long de l'Y pour FERGUSON-SMITH (30), chacun par la partie distale de leur bras court pour SASAKI (99). Il pourrait donc y avoir deux cassures avec échange de fragments d'Y sur l'X et d'X sur l'Y .

La fertilisation d'un ovule par un spermatozoïde portant un X sur lequel les locus masculinisants sont transférés à partir d'un Y donnera un zygote dont la formule chromosomique peut être désignée ainsi XX^Y



Si l'on applique la théorie de M.F.LYON, l'inactivation de l' X qui se produit durant l'embryogenèse précoce, conduira à la production d'une mosaïque de deux lignées cellulaires, l'une comprenant l' X^Y inactivé, l'autre avec l' X normal inactivé. Si bien que, chez quelques sujets XX^Y , les cellules ayant l' X^Y inactivé n'auront pas de locus masculinisants actifs et conduiront à une différenciation ovarienne, alors que les cellules ayant l' X normal inactivé contiendront des locus Y actifs portés par l' X^Y qui provoqueront la différenciation testiculaire.

FERGUSON-SMITH (30) suppose que des variations, dans la proportion des deux lignées cellulaires, peuvent conduire à une série de phénotypes comprenant des sujets avec ovaires, ovotestis ou testicules correspondant à des femmes normales, des vrais hermaphrodites et des "mâles XX ".

L'échange XY étant vraisemblablement réciproque, des locus portés par l' X peuvent être transférés sur l' Y . C'est ainsi que le locus Xg , dont on suppose qu'il est localisé sur le bras court de l' X (75) peut être transféré sur l' Y et conduire à un héritage inhabituel du groupe sanguin Xg .

Ainsi, dans les deux cas de LA CHAPELLE, on peut supposer que les mâles XX de groupe $Xg^{(a-)}$, ont bien hérité d'un X de chaque parent, mais que le X paternel a perdu par translocation le locus Xg si bien que l'étude des groupes Xg ne permet aucunement de trancher entre les deux hypothèses : les mâles XX sont des zygotes avec non disjonction d'origine maternelle et perte de l' Y ou des zygotes XX^Y porteurs d'une translocation.

Cette dernière hypothèse permettrait d'ajouter un caryotype particulier à la liste déjà longue des caryotypes retrouvés dans le syndrome de Klinefelter (Tableau).

Elle a l'avantage d'expliquer par le même mécanisme le phénotype mâle paradoxal XX et le phénotype femelle paradoxal XY où l' Y aurait perdu ses déterminants masculins par translocation avec l' X .

Les caryotypes variés rapportés chez les klinefelters à chromatine positive avec le total des cas connus jusqu'à Mars 1965 (from Chapter 18 The six Chromatin , Saunders, London, 1966).

XX	6
XXY	233
XXXY	10
XXXXY	24
XXYY	1
XXYY	16
XX/XXY	6
XX/XXY/XXXXY	1
XY/XXY	33
XY/XX/XXY	2
XY/XXY/XXXXY	2
XY/XXXXY	1
XY/XXY/XXYY	1
XXY/XXYY	4
XXY/XXXXY	1
XXXXY/XXXXY	5
XXXXY/XXXXY/XXXXYY	1
XO/XY/XXY	1
XX (Y trans)	1
XXX ^x Y	1
XO/XX ₁ /XX ₁ Y ²	1
XY/X ^x Y	1
XY/X ^x /Y ^y Y	1
XXY/XX ^x Y	1
Total	354

La translocation d'un fragment d'Y sur l'un des deux X sans translocation réciproque d'un fragment d'Y est également impossible à exclure .

On pourrait également supposer que la translocation de tout ou une partie de l'Y porteur des gènes masculinisants s'est faite sur un ou plusieurs autosomes .

DE GROUCHY (49) rapporte le cas d'un enfant klinefelterien porteur de 46 chromosomes et chez lequel, l'Y avait apparemment été rompu en deux segments transloqués l'un sur un G, l'autre sur un D . Le matériel chromosomique transloqué était suffisamment important pour modifier la morphologie de ces autosomes, mais si le fragment d'Y est de très petite taille, il est vraisemblable qu'il soit très difficilement repérable . Aucune anomalie autosomique associée n'est rapportée dans les observations de la littérature, ni dans les nôtres : Dans les cas où le marquage par la thymidine tritiée a été pratiqué, aucun autosome ne montre de région marquée tardivement .

Quant à la cause de l'azoospermie des "mâles XX", s'il s'agit d'une mosaïque ou d'une translocation, il est impossible de lui donner une explication dans l'ignorance où l'on est de l'existence de gènes influençant la fertilité . Dans le cas où ceux-ci seraient localisés, comme nous avons vu que certains auteurs l'ont supposé, sur le bras long au voisinage de la constriction, on peut évidemment imaginer qu'une dilation de ce bras ou de ce fragment de bras entraîne une azoospermie .

L'évolutivité des lésions histologiques du testicule, bien connue dans le syndrome de Klinefelter, permet de soulever l'hypothèse de phénomènes auto-immunitaires dont on sait qu'ils sont fréquents dans les aberrations chromosomiques (32-34). L'auto-immunisation a été retrouvée chez certains sujets atteints de cryptorchidie ou présentant une obstruction épiddidymaire unilatérale . Mais le rôle des anticorps sériques n'a pu jusqu'alors être établi avec certitude .

Il est intéressant de signaler que l'un de nos malades est porteur d'un lupus, que certains auteurs interprètent comme une maladie immunologique .

Il faut également rappeler que chez le malade de HAROLD ont été retrouvés des spermatozoïdes dans les urines . Il est intéressant de citer à ce propos que la stérilité ne serait pas la règle absolue chez le klinefelterien . (120)

Enfin, on peut émettre une supposition pour expliquer la petite taille notée dans quelques cas et qui est inhabituelle chez les sujets mâles XY et les klinefelteriens : l'Y transloqué est réduit au matériel qui contient les gènes masculinisants ; il a perdu par délétion le bras long qui est supposé porter les gènes provoquant le retard de maturation osseux et la prolongation de la croissance .

ETUDE ENDOCRINOLOGIQUE HISTOLOGIQUE

	Age	Gynecomastie	FSH (US)	17 CS (mg/24 h.)	17 OH (mg/24 h.)	Oestrogènes (µg/24 h.)	HISTOLOGIE	
							Tubes sainifères	Tissu interstitiel
LA CHAPELLE	29	-	> 40	9,8 6,3	15,8 16,1	oestrone 0,4 oestriol 2,2 oestradiol 0	épars parois épaissies qqs spermatogonies	Hyperplasie
	?						idem	idem
THERKELSEN	30	-	69 72	7,04 8,90	11,8 13,5	20 à 50 US dosage biolog.	immatures aplasie germinale	Hyperplasie
COURT BROWN	28	+	-	-	-	-	hyalinisation	-
	63	+	-	-	-	-	-	-
STRAUCH	33	+	>100	6,5	-	-	sclérose intense parois épaissies aplasie germinale	Hyperplasie
LINDSTEN	17	-	> 13 < 53	5,4 7,7	8,4 13,3	oestrone 2,6 oestriol 1,9 oestradiol 0,7	atrophiques	hyperplasie
	35	-	> 96 < 192	8,9 14,4	13,1 16,4		atrophiques aplasie germinale	rare
	56	-	> 13 < 53	6,1 10,2	6,5 16,6	oestrone 3,9 oestriol 0 oestradiol 1,1	atrophiques	hyperplasie
MULERT	42	-	95	10		oestrone 2,5 oestriol 1,7 oestradiol 1,5	non retrouvés sclérose intense	hyperplasie

ET CYTOGENETIQUE

muqueuse buccale	CULTURES DE				Thymidine tritiée	Etude groupe Xg.	Métabolisme basal %	EXPLORATION. THYROIDIENNE					
	Peau ou fascia	Sang	Moëlle osseuse	Gonades				P B I μ g/%	Cholesterol g °/oo	Fixation I131 24è heure	Fixation I131 après neomercazole	Fixation I131 après T S H	AC antithyroïde
%	XX	XX	XX	XX XX	+	+							
	.XX	XX		XX		+							
%	XX	XX		XX XX		+							
%	XX	XX											
%	XX	XX											
% %	XX	XX		XX	+			4,3	3,39	18 %			
%	XX	XX		XX	+	+		4,6	2,23	18 %	18 %	68 %	
%	XX	XX		XX	+	+		4,3	2,25	15 %	16 %		
%	XX/?	XX		XX ?						16		68 %	
% %		XX		XX XX	+								

ETUDE ENDOCRINOLOGIQUE HISTOLOGIQUE

	Age	Gynecomastie	F S H (US)	17 CS (mg/24 h.)	17 OH (mg/24 h.)	Oestrogènes (µg/24 h.)	HISTOLOGIE	
							Tubes séminifères	Tissu interstitiel
ZUPPINGER	38	+	170	6,5				
CANIVET	36	-	> 25 < 50	5,30 11,15	1,3 5	5	Scléro-hyalinose des parois	hyperplasie
ARIAS - BERNAL	mort né							
SEBAOUN	32	+	> 3 < 40	1	2,5	10 µg	atrophiques rars gonocytes	hyperplasie
	15	++	> 200	7,9	4,7	4,3 µg	refuse la	biopsie
LUCIANI	22	-	> 80 < 160	9,5	-	-	solérose discrète hyalinisation	hyperplasie modérée
HAROLD	24	-	+ 6	4	-	-	refuse la biopsie spermatozoïdes dans les urines	
obs 1 Pascal B.	16	-	> 10 < 25	5	4,5	oestriol 5 oestrone 5 oestradiol 5	solérose hyalinisation	hyperplasie très modérée
obs 2 Gilles V.	15	-	> 5 < 25	3	4,5		atrophiques immatures hyalinisation	hyperplasie considérable

D O N N E E S

OBSERVATIONS	Age	P.N.	Taille	Poids	Niveau intellectuel	Gynecomastie	Comportement sexuel	
LA CHAPELLE (14)	19	3.200	172	72	Limite inférieure de la normale	0	rare érections	Tr
2ème cas :	?	pas d'étude clinique						
THERKELSEN (110)	30	?	167	68,5	Instituteur	0	marié, sans enf. libido normale	v n
COURTBROWN et coll. (80)	28	?	167,5	?	?	+	?	p
	63	?	?	?	?	+ à 14 ans	?	p
STRAUCH et coll. (106)	35	?	166	?	Employé de bureau	+ surtout à gauche	marié, divorcé infécond, fonction sexuelle dite normale	tr
LINDSTEN et coll. (76)	17	3.000	154	normal	normal	0	non précisé	pet
	35	3.400	180	normal	Instituteur	0	marié, infécond érections, éjaculations	pet
	56		151	?	?	0	Non marié, érect. éjaculations	p
MULERT et coll. (18)	42	?	167	normal	normal	0	marié, infécond éjaculations	p

CLINIQUE S

CARACTERES SEXUELS PRIMAIRES					CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES				AGE PARENTS		CONSANGUINITE
Testicules	épidéfor	prostate	verge	scrotum	pilosité pubienne	pilosité axillaire	barbe	voix	père	mère	
s petits	+	normale	4 cms	<norm.	normale	normale	0	-	26	28	non
									?	?	?
lume normal			petite						?	..?	?
tits			normale	normal	normale	↓	↓		32	28	?
tits			normale	normal	norm. après testoster				42	43	?
s petits ous		sub- normale	sub- normale	sub- normal					26	25	?
ts mous		normale	petite	sub- normal	normale	↓	0		31	26	?
ts durs		normale	normale	normal	normale	normale	norm.		37	35	?
tits			normale	normal	↓	↓	↓		?	?	?
tits		normale	petite						40	39	non

D O N N E E S

OBSERVATIONS	Age	P.N.	Taille	Poids	Niveau intellectuel	Gynecomastie	Comportement sexuel
ZUPPINGER et coll. (125)	38	?	162	normal	normal	+	marié, divorcé
CANIVET et coll. (ii)	36	?	170	70	débile	0	impossible à préciser
ARIAS.BERNAL (3)	mort né ?				anencephale	-	
SEBAOUN et coll. (100)	32	?	160	?	normal	+	libido ✓ depuis 4 ans
	15	?	163	?	75	+++	non précisé
LUCIANI (79)	22		170	71	normal	0	normal
HAROLD (58)	24	?	moyenne	normal	?	0	
Obs. 1 Pascal B.	16	3.500	163,5	63	normal	0	?
Obs. 2 V.	15	2.700	156,6	52,7	91	0	pas de libido

CLINIQUE S

CARACTERES SEXUELS PRIMAIRES					CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES				AGE PARENTS		CONSANGUINITE
testicules	épid. defer.	prostate	verge	scrotum	pilosité pubienne	pilosité axillaire	barbe	voix	père	mère	
petits									?	25	?
petits		petite	normale	normal			norm.		?	?	?
normaux			normale							28	
petits mous	+		normale	normale	masculine	réduite			30	28	
petits mous			normale	normal	P ₄	A ₄			25	24	
petits	+	normale	normale		normale	normale			28	23	
petit à G. stomie D.?		normale	5 cms	normal	normale		+		32	27	
très petits			12 cms	normal	P ₃ P ₄	A ₂	+	norm.	?	26	non
petits			normale	normal					?	23	

CONCLUSIONS



L'observation de deux sujets à phénotype masculin et caryotype XX nous a donné l'occasion de faire une revue de la littérature à ce sujet .

Ceci nous a permis de retrouver un nombre de 17 observations semblables, soit 19 au total, caractérisées par un phénotype masculin complet, c'est à dire sans ambiguïté ni hypospadias ni ectopie testiculaire .

Dans un premier temps, nous nous sommes efforcé de voir si l'on retrouvait chez ces sujets une séméiologie commune. Tous, phénotypiquement, étaient des mâles, avaient des caractères sexuels secondaires pratiquement normaux, mais leur aspect gonadique était proche de celui d'un Klinefelterien cliniquement et histologiquement . Par contre, tous les autres signes habituellement rencontrés chez les sujets XXY étaient chez eux éminemment variables, les uns étant macroskèles, les autres de petite taille, la gynécomastie n'ayant été notée que dans cinq cas . Les explorations endocriniennes qui ont été pratiquées chez ces différents sujets ont confirmé l'hypogonadisme primaire.

Dans un deuxième temps, nous avons tenté de chercher dans le cadre des aberrations gonosomiques la place que l'on devait donner à ces sujets XX à phénotype mâle . Nous avons été amené à revoir les diverses hypothèses qui ont été émises dans la littérature à propos des cas analogues, et nous nous sommes permis de les discuter .

Si l'on admet que le tissu testiculaire a pu se développer sans la présence de chromosome Y, deux questions pourraient être posées : n'y aurait-il pas eu une embryopathie très précoce touchant la corticale ou les gonocytes de la gonade indifférenciée ? ou ne faut-il pas faire appel à une altération génique responsable d'une inversion sexuelle (à l'égal du gène "tra" chez la drosophile par exemple) ?

Si l'Y est tenu pour indispensable à la formation de tissu testiculaire, il nous faut alors admettre que nos sujets ne sont, en fait, que des mosaïques avec un clone XY ou XXY très réduit, ou bien que l'Y, initialement présent, a été éliminé ou transloqué .

Ces deux dernières hypothèses nous paraissent les plus vraisemblables pour expliquer la symptomatologie clinique endocrinologique et anatomopathologique des sujets XX à phénotype mâle .

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le PRESIDENT de la THESE :

A. R O S S I E R

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE

COCHIN-PORT-ROYAL ;

F. D E L B A R R E

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

R. M A L L E T

BIBLIOGRAPHIE

- 1.-ADRIAN (M.), RAY (S.F.B.), OWEN (D.), EDGAR (S.)

General Genetics - 2ème Ed. 1965.

W.E. Freeman and Company, San Francisco et London,
Edit. 557 p.

- 2.-ALAN (E.H.) EMERY

Human six chromosomes

In Genital Anomalies .

Edited by M. Nabil Rashad and W.R.M. Morton, U.S.A.
Charles C. Thomas, Publisher, 1969, Ch.39 p.799-920.

- 3.-ARIAS-BERNAL (L.) et JONES (H.W.), Jr

An anencephalic male with XX sex chromosome complement

American Journal of Obstetrics and Gynecology,
St-Louis. 1967, 99, pp.877-878.

- 4.-ASDELL (A.S.) The genetic sex of intersexual goats and a probable linkage with the gene for hornlessness .

Science 1944, 99, 124.

- 5.- BARTLETT (D.J.), GRANT (J.K.), PUGH (M.A.) et AHERNE (W.)

A familial feminizing syndrome .

The J. of obstetrics and gynec. of the British
Commow , 1968, 75 - 2, 199.

- 6.- BERGER (R.), ABONYI (D.), NODOT (A.), VIALATTE (J.), LEJEUNE (J.)

Hermaphrodisme vrai et garçon XX dans une fratrie .

Revue Europ. d'Et. Clin. et Bio. 1970, 15, 330-333.

7.- BERGSTRAND (C.G.) et LINDSTEIN (J.)

Male phenotype without demonstrable Y chromosome .

Acta Paediat. Scand. 1965, Suppl. 159, 46-47.

8.- BOUE (J.C.) et BOUE (A.)

Les aberrations chromosomiques dans les avortements
spontanés .

Presse Méd. 1970, 78-14 633.

9.- BROGGER (A.), AAGENAES (O.)

Role of Y chromosomes on development of testicular
structuris .

Lancet, 1964, 2, 259.

10.- BRUNER - LORAND (J.)

Intersexuality in mammals

in Intersexuality in Vertebrates .

Armstrong Marshall Ed. Acad. Press, New York .

11.- CANIVET (J.), de GROUCHY (J.), et MANTEL (O.)

Etude Clinique et Biologique d'un sujet de phénotype
mâle et de formule chromosomique, 46, XX.

Annales d'Endocrinologie, Paris, 1968, 29,
pp. 351-361

12.- CAPANNA (E.)

Personal communication.

1964, cité par HECHT (F.)

13.- CASPERSSON (T.) et al.

Identification of human chromosomes by D N A - binding
fluorescent agents .

Chromosoma 30 : 215-27, 1970.

- 14.- CHAPELLE (A. de la), HORTLING (H.), NIEMI (M.), WENSTRÖM (J.)

XX sex chromosomes in a human male. First case .

Acta Medica Scand. Stockholm, 1964, 175 - Sp.412 -
pp.25 - 38

- 15.- CHAPELLE (A. de la), WENNSTRÖM (J.)

Cytogenetics and autoradiographic investigations in the
XX male syndrome .

Abstr. 3^e Congrès Int. Genet. Hum. Chicago, 1966.

- 16.- CHAPELLE (A. de la), and HORTLING (H.)

Cytogenetical and clinical observations in male hypogonadism.

Acta Endoc. (Kobenhavn) 1963 - 44 : 165 : 182.

- 17.- CHAPELLE (A. de la), HORTLING (H.), WENNSTRÖM (J.)

NIEMI (M.), JOHANSSON (C.J.)

Two males with female chromosomes .

Acta Endocr. Suppl. 1964, 412, 25.

- 18.- CLAUVEL (J.P., NETTER (A.)

Insuffisance thyroïdienne dans la maladie de Klinefelter .

Ann. Endocrinol. 1966, 27, 135.

- 19.- CLARKE (C.A.)

Genetics for the clinician :

2nd Ed. Philadelphia, Davis Company, 1964.

- 20.- COURTBROWN (W.H.), HARNDEN (D.G.), JACOBS (P.A., Mac LEAN (N.)

MANTLE (D.J.)

Abnormalities of the sex chromosome complement in man.

Med. Res. Council Special Report, Lond. Series, N°305,
1964.

21.- DEL CASTILLO (E.B.), TRABUCCO (A.) et BALZE (F. de la)

Syndrome produced by absence of germinal epithelium without impairment of the Sertoli cells or Leydig cells.

J. Clin. Endocr. Met. 1947, 7, 493-502.

22.- DENT (T.), EDWARDS (J.H.)

Monozygotic twins of different sex.

Proc. II th. Int. Congr. Genet. The Hague, 1963.

23.- DENVER CONFERENCE :

A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes .

Lancet, 1960, i, 1063-1065.

24.- DRONOMRAJU (K.R.)

The fonction of the Y chromosome in man and animals .

Advances in Genetics, 1965, 13, 227.

Acad. Press New York .

25.- DRONAMRAJU (K.R.)

Y linked inheritance with special reference to man.

In Genital Anomalies edited by Nabil Rashad and W.R.M. Morton, 1969, U.S.A.

Ch. C. Thomas, Publisher, Ch.40, p.821.

26.- DRONOMRAJU (K.R.) and HALANE (J.B.S.)

Inheritance of hairy pinnal .

Amer. J. Hum. Genet. 1962, 14 : 102-103.

27.- DYSCGENESIES GONADIQUES (séries d'articles)

In Revue Lyonnaise de Médecine, Lyon, 1968, 17,
pp.969-1060,

28.- EGGEN Robert R.

Chromosome diagnostics in clinical medicine
Springfield,

Charles C.Thomas (c.1965)

xx, 347 p.
N° 610).

(American Lecture series,

29.- FERGUSON SMITH (M.A.), MACK (W.S.), ELLIS (P.M.), DICKSON (M.),
SANGER (R.) and RACE (R.R.)

Parental age and the source of the X chromosomes in
XXY Klinefelter's syndrome .

Lancet 1964 1 : 46.

30.- FERGUSON SMITH (M.A.)

X. Y Chromosomal Interchange in the Aetiology of true
hermaphroditism and of XX Klinefelter's Syndrome .

Lancet, 1966, 2, 475.

31.- FERGUSON SMITH (M.A.)

Karyotype phenotype correlations in gonadal dystenesis
and their bearing on the pathogenesis of malformations.

J. Med. Genet. 2 : 142, 1965.

32.- FERGUSON SMITH (M.A.), ANDERSON (J.R.), FRILAND (A.) and
GRAY (K.G.)

Frequency of autoantibodies in patients with chromatin-
positive Klinefelter's syndrome and their parents .

Lancet, 1966, ii 566-8.

33.- FERRIER (P.E.) et KELLEY (V.C.)

Influence of the Y chromosome on gonadal differentiation
Assymetrical gonads in an XO/XY mosaic .

J. Med. Genet. 1967, 4, 288.

34.- FIALKOW (P.J.)

Auto-immunity : a predisposing factor to chromosomal aberrations ?

Lancet 1964 i, 474-5.

35.- FIALKOW (P.J.)

X Chromosome inactivation and the Xg locus .

Amer.J. hum. Genet. 1970 (Jul.) 22 : 460 - 3 .

36.- FIALKOW (P.J.)

Is lyonisation total in man ?

Lancet 1970, 2 : 315 (8 Aug.)

37.- FORD (C.E.), POLANI (P.E.), BRIGGS (J.), BISHOP (P.M.F.)

A presumptive human XXY / XX mosaic .

Nature 1959, 183. 1030.

38.- FRACCARO (M.), IKKOS (O.), LINDSTEN (J.), LUFT (R.),

KAIJSER (K.)

A new type of chromosome abnormality in gonadal dysgenesis .

Lancet 1960, 2, 1144.

39.- FRASER (J.H.), BOYD (E.), LENNOX (B.) and DENNISON (W.M.)

A case of XXXXY Klinefelter's syndrome .

Lancet 1961, 2 : 1064-1067.

40.- GARTLER(S.M.) and LINDER (D.)

Selection in mammalian mosaic cell populations .

Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1, 1964, 29-253.

41.- GENETIQUE - Avant propos par M. GAUTIER

Gazette Médicale de France, Paris, 1968, 75,
pp.911-1078,

42.- GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN (J.) et MALINSKI (N.)

Les formes atypiques de la maladie de Klinefelter.

Sem. Hôp. Paris, 1965, 41, 49, 2. 823, 2831.

43.- GIROUD (A.), LELIEVRE (A.)

Eléments d'embryologie,

Paris, Le François, 1948.

44.- GIROUD (A.)

Développement du testicule chez l'homme .

In : " La fonction endocrine du testicule" .

Paris, Masson Edit. 1957.

45.- GOODMAN (R.M.), SMITH (W.S.) et MIGEON (C.J.)

Sex chromosome abnormalities .

Nature, London, 1967, 216,

pp. 942-943,

46.- GRIBOFF (S.I.) et LAURENCE

The chromosomal etiology of congenital gonadal defects

Am. J. Med. 1961, 30, 544.

47.- GROUCHY (J. de), et ROUBIN (N.)

Une technique d'étude des chromosomes humains à
partir d'une culture de fibroblastes .

Ann. Genet. 1965 - 8. 105.

48.- GROUCHY (J. de), ROUBIN (N.) et PASSAGE (E.)

Microtechnique pour l'étude des chromosomes humains
à partir de leucocytes sanguins .

Ann. Genet. 1964, 7, 45 .

49.- GROUCHY (J. de), JOSSO (N.), LAMY (M.), FREZAL (J.),

NEZELOF (C.) et FEINTUCHS (G.)

Syndrome de Klinefelter chez un nourrisson hypospade

Caryotype à 46 chromosomes .

Ann. Pediat. 1963. 39.173 N°17/4.

50.- GROUCHY (J. de) CANIVET (J.), CANLORBE (P.)

MANTEL (O.)

Deux observations d'hommes 46,XX.

Annales de Génétique

1967, 10,

pp.193-200,

51.- GRUMBACH (M.M.), BLANC (W.A.) and ENGLE (E.T.)

Sex chromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and other testicular disorders : relationship to true hermaphroditism and to Klinefelter's syndrome with a review of gonadal ontogenesis .

J. Clin. Endocrin. 1957. 17.703.

52.- GRUMBACH (M.M.)

Male reproductive tract development, anatomy, physiology and disorders .

In Cooke, R.E. (Ed.) - Biologie Basis of Pediatric Practice, New York. Mac Graw-Hill, Inc.1967.

53.- GRUMBACH (M.M.)

Some considerations of sexual abnormalities in man

Rec. Progr. Hormone, Res. 1958 - 14 - 335.

54.- GUINET (P.)

L'hermaphrodisme vrai .

Etude elinique et physiopathologique .

Ann. Endocr. 1965, 26,2, 157. 157.

55.- GUINET (P.)

Dysgenesies gonadiques à caryotypes 46 XY .

Memoires Lyon, 1969 (Compte-rendu dans Ann. Endocr. 1969 - 30. 5. 613-625.

56.- GUINET (P.)

Considérations physiopathologiques et classification
des hypogonadismes masculins .

Rev. Prat. 1971 - 21. 163-172.

57.- HARD (W.L.) et EISEN (J.D.)

A phenotypic male swine with a female karyotype .

J. Hered. 1965. 56. 6. 255 .

58.- HAROLD O. POWERS RICHARD L. NEU, HAROLD SMULYAN and
LYTT I. GARDNER

An adult phenotypic male with a 46,XX chromosome
complement .

The Journal of Clinical Endocr. and Metab.

1970 . 31, p.576.

59.- HEALY(E.A.)

An unusual case of Klinefelter's syndrome (XX,no Y)
Presented before the American Society of Human
Genetics meeting in Boulder Colorado, August 28,
1964.

60.- HECHT (F.), ANTONIUS (J.I.) MAS GUIRE (P.) et HALE (C.G.)

XXY cells in a predominantly XX human male :
evidence for all selection .

Pediatrics. 1966, 38, 982-985.

61.- HEMSWORTH(B. N.) and JACKSON (H.)

Effect of busulphan on the developing gonad of
the male rat .

J. Reprod. Fertil. 1965 a 5.187-94.

62.- HEMSWORTH (B.N.) and JACKSON (H.)

Effect of busulphan on the developing ovary in the
rat.

J. Reprod. Fertil. 1963 b - 6. 229-33.

- 63.- HULTEN (M.), LINDSTEN (J.), MING (P.L.) and FRACCARO (M.)
The XY bivalent in human male meiosis .
Ann. Hum. Genet. 1966, 30.119.
- 64.- HUNGERFORD (D.A.), DONNELLY (A.J.), NOWELL (P.C.) BECK (S.)
The chromosome Constitution of a human phenotypic Intersex.
Am.J. Human Genet. 1959. 11, 215-236.
- 65.- JACOBS (P.A.) et ROSS (A.)
Structural abnormalities of the Y Chromosome in man.
Nature 1966. 210. 352.
- 66.- JACOBS (P.A.), BRUNTON (M.), MELVILLE (M.M.)
Aggressive behaviour mental subnormality and the XYY male.
Nature 1965, 208, 1351.
- 67.- JACOBS (P.A.), BRUNTON (M.), COURT BROWN (W.M.), DOLL (R.) and GOLDSTEIN (H.)
Change of human chromosome count distributions with age : evidence for a sex difference .
Nature 197 : 1080 1963.
- 68.- JOST (A.) Recherches sur la différenciation de l'embryon de lapin . Rôle des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique .
Arch. Anat. Micros. morph. exp. 1947, 36, 271.
- 69.- LAFOURCADE (J.), CHIGOT (P.L.), SALMON (Ch.)
Présomption de monozygotisme en dépit d'un dimorphisme sexuel : sujet masculin XY et sujet neutre haplo X .
C.R. Acad. Sci. Paris, 1961, 252 : 2945.

- 70.- LAMY (M.), GROUCHY (J. de), FREZAL (J.), JOSSO (N.),
FEINTUCH (G.)

Syndrome de Klinefelter chez un nourrisson hypospade
Caryotype à 46 chromosomes .

C.R. Acad. Sci. (Paris), 1962, 255, 581.

- 71.- LAMY (M.), JOSSO (N.), GROUCHY (J. de) et BITAN (A.)

Anomalies des gonosomes . Maladie humaine par
aberration chromosomique .

XX^e Congrès des Pédiatres de langue française .

Exp. Scien. Fr. T.III, p.41, 1965.

- 72.- LANGMAN (J.)

Embryologie médicale.

Paris, Masson Ed. 1965.

- 73.- LEDERER (J.)

La puberté dans la maladie de Klinefelter .

Ann. End. 1970 - 31 - 907-911.

- 74.- LEJEUNE (J.), TURPIN (R.), DUTRILLAUX (B.)

Identification des chromosomes par fluorescence.

C.R. Ac. Sci. Paris - sous presse -

- 75.- LINDSTEN (J.), FRACCARO (M.), POLANI (P.E.), HAMERTON (J.L.)

SANGER (R.) et RACE (R.R.)

Evidence that the Xg blood group genes are on the
short arm of the X chromosome .

Nature 1963. 197. 4868. 648.

- 76.- LINDSTEN (J.), BERGSTRAND (C.G.), TILLINGER (K.G.),

SCHWARZACHER (H.G.), TIEPOLO (L.), MULDAL (S.),
HÖKFELT (B.)

A clinical and cytogenetical study of three patients
with male phenotype and apparent XX sex chromosome
constitution.

Acta Endocr. 1966. 52 91-112.

- 77.- LODJA (L.) Chromosome pattern of testicular hermaphroditism
in pigs and the mode of inheritance of this
defect.

6ème Congrès de reproduction et d'insémination
artificielle .

Paris, Juillet 1968 . Non publié .

- 78.- LONDON CONFERENCE of the human caryotype .

Cytogenetics. 1963, 2, 264-268.

- 79.- LUCIANI (J.M.) et al.

Homme 46,XX. Aplasie germinale .

Annales d'Endocrinologie, Paris, 1969, 30,
pp. 113-119, .

- 80.- LYON (M.F.) Sex chromatin and gene action in the mammalian
X - Chromosome .

Amer. J. Hum. Genet. 1962. 14 135-48.

- 81.- LYON (M.F.) Gene action in the X chromosome of the mouse
(Mus musculus L.)

Nature, Lond. 1961, 190, 372-3.

- 82.- MAC KUSICK (V.A.)

On the X chromosome of man .

American Institute of Biological Sciences, 1964.

- 83.- MAC FEELEY (R.A.), HARE (W.C.D.) et BIOGERS (J.D.)

Chromosome studies in 14 cases of intersex in
domestic mammals .

Cytogenetics, 1967 - 6 - 242.

- 84.- MAIL (H.) et JASKONSKI (L.)

Chromosome sex determination of intersexual pigs
(sus scrofa domesticus)

6ème Congrès de reproduction et d'insémination
artificielle. Paris, Juil. 1968

- 85.- MAKINOS, SASAKI (M.S.), YAMADA (K.) and KAJII (T.)
A long Y chromosome in man .
Chromosoma 1963, 14 154-161.
- 86.- MITTWOCH (U.)
Sex chromosomes .
New York, London, Academic Press, 1967.
-306 p.
- 87.- MORISHIMA (A.) and GRUMBACH (M.M.)
The interrelation ship of sex chromosome constitution and phenotype in the syndrome of gonadal dysgenesis and its variants .
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968.
- 88.- MULERT (L.V.), SCHROTER (R.), WOLF (V.)
Weiklicher chromosomensatz bei einem Mann ohne Hodentubuli.
Deutschenediz, Wochensch, 1966, 91, 2159.
- 89.- NETTER (A.), LAMBERT (A.), LUMBROSO (P.), TREVoux (R.),
PEILTANT (G.), de GROUCHY (J.) and LAMY (M.)
Dysgénésie gonadique avec chromosomes X Y .
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1960, 76 : 275-277.
- 90.- OHNO, Susumu
Sex chromosomes and sex-linked genes .
Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1967.
192 p.
- 91.- OHNO (J.) A phylogenetic view of the X chromosom in man .
Ann. Genet. 1965, 8, 3.

92.- PENA (J.) et RIVAS (D.)

Un caso de hermafroditismo verdadero unilateral
con cariotipo XX . El papel, de los cromosomas
sexuales en la determinacion del sexo.

In Revista Espanola de Pediatria, Zaragoza, 1964,
20, pp.325-342

93.- PIERSON (M.), GILGENKRANTZ (S.), OLIVE (D.)

Anomalie de taille et de structure du chromosome Y.
Pédiatrie 1968, 23, 543.

94.- PRICE (W.H.), STRONG (J.A.), WHATMORE (P.B.) and Mc CLEMONT (W.F.)

Criminal patients with XYY sex chromosome complement.
Lancet 1966. 1 : 565-566.

95.- RACE (R.R.), SANGER (R.)

Xg and sex chromosome abnormalities .
British Medical Bulletin. 1969, 21, 1, 99-103.

96.- RACE (R.R.) and SANGER (R.)

Blood Groups in man .
Oxford, Blackwell, 1962.

97.- ROSENBERG (H.S.), CLAYTON (G.W.), HSU (T.C.)

Familial true hermaphrodisism.
J. Clin. Endocr. Metabol. 1963, 33, 203.

98.- ROUX (C.H.)

Etude morphologique des embryons humains atteints
d'aberrations chromosomiques .
Presse Méd. 1970, 78-14. 633-653.

99.- SASAKI (M.) et MAKINO (S.)

The meiotic chromosomes of man .
Chromosoma 1965, 16, 637.

100.- SEBAOUN (M.), FOURNIER (M.) G. DREYFUS et NETTER

Les hommes de caryotype 46 XX .

A propos de deux nouvelles observations .

Ann. Endocrin. 1969, 30, 741.

101.- SEX (The) chromatin.

Edited by K.L. Moore and 22 contributors .

Philadelphia, London, W.B.Saunders Company, 1966.

474 p.

102.- SHAH (P.N.), MAHAGAN (D.K.) et NARK (J.N.)

A new variant of human intersex with discussion on
the developmental aspect .

Brit. med. J. 1961, 2, 474.

103.- STAVESCO (V.), MAXIMILIAN (C.), FLOREA (I.), CIOVIRNACHE (M.)

Dysgénésie gonadale pure et caryotype XY.

Ann. Endocr. 1968, 29, 449-459.

104.- STERN (C.) The problem of complete Y linkage in man .

Amer. J. Hum. Genet. 1957, 9 : 147. 166.

105.- STERN (C.) Principles of Human Genetics.

2nd Ed. San Francisco, Freeman, 1960.

106.- STRAUCH (G.), ENGEL (E.), TAFT (P.D.), ATKINS (L.), FORBES (A.P.)

Syndrome de Klinefelter à caryotype 46/XX aux niveaux
cutané, sanguin et testiculaire .

Annales d'Endocrinologie, Paris, 1965, 26,
727-738,

107.- STURTEVANT (A.M.)

A gene in *Drosophila melanogaster* that transforms
females into males .

Genetics, 1945, 30, 297.

108.- SWANSON (C.P.)

Cytology and Cytogenetics .

Englewood Cliffs .

Prentice Hall, 1957.

109.- TANNER (J.M.), PRADER (A.), HABICH (A.) and FERGUSON SMITH (M.A.)

Genes on the Y chromosome influencing rate of maturation in man . Skeletal age studies in children with Klinefelter's (XXY) and Turner's (Xo) syndromes.

Lancet 1959, 2 : 141-144.

110.- THERKELSEN (A.J.)

Sterile male with the chromosome constitution 46 XX.

Cytogenetics, Basel, 1964, 3, pp.207-218.

111.- TURPIN (Raymond) et LEJEUNE (Jérôme)

Les chromosomes humains . (Caryotype normal et variations pathologiques). Paris, Gauthier - Villars, 1965.

536 p.

112.- TURPIN (R.)

Monozygotisme hétérocaryote .

Acta Genet. Med. Gemellol. 1970, 19 : 188-198.

113.- TURPIN (J.C.)

Conséquences biochimiques endocriniennes des aberrations gonosomiques .

Revue de Pédiatrie, 1970, VI, 211.

114.- UTAKOJI (T.)

On the homology between the X and Y chromosome of the chinese hamster .

Chromosoma 1966, 18. 5. 449.

- 115.- VAN HAELEST (L.), HAYEL (F.), BONNYNS (M.) et BASTENIE (P.A.)
Pathologie thyroïdienne et troubles chromosomiques.
Ann. Endocr. 1969, T.30, N°5, 659.
- 116.- VAN WEYJCK (S.A.M.), TIJDINK (G.A.H.), SFOLTE (L.A.M.)
Anomalies in the Y chromosome .
Lancet, 1962, i, 218.
- 117.- VAN VYK (J.) and GRUMBACH (M.)
Disorders of sex differentiation in Textbook of
Endocrinology Williams R.H.
1968 - 537 .
U.S.A.. Ed : Saunders Company.
- 118.- VAGUE (J.), BERNARD (P.), PACHE (R.), LIEUTAUD (R.) NATTEI (A.)
Altération de la spermatogenèse et lésions nerveuses
chez l'homme .
Rev. Eur. End. 1965. 127.176.
- 119.- WELSHONS, (W.J.) and RUSSEL (L.B.)
The Y ohromosome as the bearer of male determining
factors in mouse .
Proc. Nat. Acad. Sci. 1959. 45 : 560.
- 120.- WARREN (E.)
A fertile patient with Klinefelter's syndrome .
Acta endocr. Kbn. 1963, 43. 12. 26.
- 121.- WENNSTROM (J.) et CHAPPELLE (A. de la)
Autoradiographie studies of chromosomal DNA synthesis
in 2 males with females karyotypes .
Hereditas, 1967 - 57. 3. 411.
- 122.- WESTERGAARD (M.)
The mechanism of sex determination in dio ecious
flowering plants .
Advances Genet. 1958, 9. 217. 281.

123.- WILKINS (L.)

The diagnostic and treatment of Endocrine Disorders
in Childhood and adolescence .

3rd Ed. Springfield Charles C. Thomas, 1965.

124.- WITSCHI, NELSON et SEGAL

Genetic developmental and hormonal aspects of
gonadal dysgenesis and sex inversion in man .

J. Clin. Endocr. Metab. 1957, 17. 737.

125.- ZUPPINGER (K.), ENGEL (E.), FORBES (A.P.) MANTOOTH (L.)

CLAFFEY (J.)

Klinefelter's syndrome a clinical and cytogenetic
study in 24 cases .

Acta Endocr. suppl. 1967, 113, 5.
